

**Zur Diagnose und Therapie des malignen Melanoms,
unter besonderer Berücksichtigung des P^{32} -Testes
bei pigmentierten Hautgeschwülsten**

Horst Steinecker

1962

Aus dem Universitäts-Röntgeninstitut Frankfurt (Main)
(Komm. Direktor: Prof. Dr. Dr. B. Rajewsky)

**Zur Diagnose und Therapie des malignen Melanoms,
unter besonderer Berücksichtigung des P^{32} -Testes
bei pigmentierten Hautgeschwülsten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

Der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt (Main)

vorgelegt von

Horst Steinecker

aus Klein-Johnsdorf

Frankfurt (Main) 1961

Dekan: Prof. Dr. K. Herzberg

Referent: Prof. Dr. W. Hellriegel

Koreferent: Prof. Dr. F. Strnad

Mündliche Prüfung: 16. März 1962



IN DANKBARKEIT GEWIDMET
MEINEN ELTERN

GLIEDERUNG

A. Einleitung

B. Hauptteil:

I. Theoretische Grundlagen

1. Melanocyten
 - a. Herkunft
 - b. Melanocyten im Gewebsbild
2. Pigmentbildungsfunktion der Melanocyten
 - a. Mechanismus der Melaninbildung
 - b. Struktur des Melanins
 - c. Ort der Melaninbildung
 - e. Inhibitoren der Fermentreaktion der Tyrosinase
 - f. Hormonelle Einflüsse
 - g. Nervöse Einflüsse
 - h. Ort der Melaninbildung in der Zelle
 - i. Das autoreproduktive Melaninkorn

II. Klinik des malignen Melanoms

1. Diagnose
 - a. Histologie des malignen Melanoms und verwandter Tumoren
 - b. Fehldiagnosen bei der histologischen Untersuchung
2. Ätiologie
 - a. Häufigkeit der Melanome
 - b. Rassefaktoren
 - c. Konstitutionelle Faktoren
 - d. Umweltfaktoren
 - e. Trauma
3. Differentialdiagnose
 - a. Klinische Diagnoseverfahren, die eine Excision erfordern
 - b. Klinische Diagnoseverfahren, die keine Excision erfordern
 - a₁. Bestimmung der Antityrosinaseaktivität im Serum
 - a₂. Der Test mit radioaktivem Phosphor
 - a₁₁. Literaturbeurteilung
 - a₂₂. Eigene Untersuchungen
 - a₃₃. Kritische Beurteilung der eigenen Ergebnisse

- 4. Auftreten der Erkrankung, Krankheitsverlauf
 - a. Geschlechtsverteilung
 - b. Alterverteilung
 - c. Lokalisation
 - d. Metastasierung
 - e. Spontanremissionen
 - f. Abnorm lange Verläufe
- 5. Therapie
 - a. Operative Therapie
 - b. Chemotherapie
 - c. Bestrahlungstherapie
 - a₁. Eigene statistische Untersuchungen
 - a₁₁. Methodik
 - a₂₂. Ergebnisse
 - a₃₃. Kritische Beurteilung der Ergebnisse
 - a₂. Beurteilung der vorliegenden Literatur

C. Schluß: Zusammenfassung

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Hellriegel habe ich mich an Hand des im Universitätsröntgeninstitut in Frankfurt vorliegenden Patientengutes mit der Diagnostik und der Therapie des malignen Melanoms befaßt. Ich habe eine breitere Erörterung der Biologie der Melanocyten, wie sie sich mir in der Literatur darbot, an den Anfang der Arbeit gestellt, weil ich glaube, daß das Melanomproblem nur dann von einem Spezialfach aus gelöst werden kann, wenn der Therapeut sich über die Tumorbilogie, die Biologie des gesunden Gewebes und die wechselseitigen Beziehungen von Tumor und Gesamtorganismus stets Rechenschaft abzulegen vermag.

Für fruchtbare Anregungen bin ich Herrn Prof. Dr. Hellriegel zu Dank verpflichtet.

I. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1. Melanocyten

Die Herkunft der Pigmentzellen war lange Zeit umstritten, und zwar deshalb, weil sie aus farblosen Mutterzellen hervorgehen, die sich kaum von Bindegewebszellen unterscheiden. Tabelle 1 nach HERZBERG (1956) bietet einen Überblick über die vorhandenen Theorien der Herkunft der Pigmentzellen.

Ableitung der Naevuszellen

Tabelle 1

1. Endothelabkömmlinge a) der Blutkapillaren (DEMIEVILLE 1880), b) der Lymphkapillaren (v. RECKLINGHAUSEN 1882).
2. Adventitielle Elemente (STOECKENIUS 1925).
3. Jugendliche Chromatophoren-Mesodermabkömmlinge (RIBBERT 1897).
4. Metaplastisch abgetropfte Retezellen (UNNA 1893).
5. Epitheliale Melanoblasten (KREIBICH 1911).
6. Abgetropfte Retezellen mit polyvalentem Differenzierungsvermögen (MIESCHER 1935).
7. Gewucherte Elemente des Endoneuriums-Neurofibrom (SOLDAN 1899).
8. Abkömmlinge eines neurogenen Zellsystems, analog den Schwannschen Elementen (P. MASSON 1926).
9. Abkömmlinge des periendoneuralen Hüllsystems-neuromesodermale Zellen-periendoneurales Endothelium (FEYRTER 1937/38).
10. Abkömmlinge der Dendritenzellen-ektodermale, gliaähnliche Elemente (FRIEBOES und E. HOFFMANN 1919).
11. Abkömmlinge pluripotenter, mit nervösen Elementen in Zusammenhang stehender Naevus-Mutterzellen (E. HOFFMANN 1938).

12. Abkömmlinge der Epithelfaser-Mutterzellen = bindegewebige Elemente (FRIEBOES 1920).
13. Abkömmlinge der Bläschenzellen- in Bindegewebszellen umgewandelte epitheliale Elemente, Desmoplasie (KROMAYER 1896).
14. Abkömmlinge acantholytischer Basalzellen (ALLAN u. SPITZ 1951).
15. Abkömmlinge nervöser Elemente. Dreiteilung des Zellnaevus, dem Nervenrundgeflecht, dem unverzweigten Nervenverlauf und dem Nervenendgeflecht entsprechend. Neuroektodermale/neuromesodermale Herkunft (VOSS 1952).

Die herrschende Meinung der Biologen wird durch die Neuralleistentheorie gekennzeichnet. „Die Neuralleiste ist bereits vor Abschluß des Neuralrohres deutlich nachweisbar und erscheint auf dem Querschnitt als Zellkeil zwischen Epidermis und Medullarwulst. Sie ist eine selbständige embryonale Organanlage, die direkt auf das Ektoderm zurückzuführen ist und weder der Anlage des Integumentes noch der des Zentralnervensystems näher zuzuordnen ist (D. STARCK 1955)“.

„Aus der Neuralleiste entstehen

pseudounipolare Neurone (allgemeine Sensibilität),
 multipolare Neurone (Sympathicus),
 chromaffine Zellen des Nebennierenmarkes und der Paraganglien,
 Schwannsche Zellen (periphere Glia),
 Mesenchym, Leptomeninx, Kopfmesenchym,
 Knorpelzellen,
 Odontoblasten,
 Pigmentzellen (Melanophoren, Guanophoren usw.)“.

Die Neuralleistentheorie ist für die meisten Wirbeltierklassen durch experimentelle Untersuchungen gesichert. („Für Amphibien DU SHANE, 1934 und 1935, für Vögel DORRIS, 1936 und 1939, für Säugetiere RAWLES, 1940, 1947, 1953, für Teleostei, LOPASHOV, 1944 und für Cyclostoma NEWTH, 1951“).

ZIMMERMANN und BECKER (1959) beobachteten die Vorläufer der *epidermalen Melanocyten beim Negerfoeten* und fanden, daß die Wanderung der embryonalen Melanoblasten als Abkömmlinge der Neuralleiste am frühesten im Kopfbereich auftritt. Die flüssigkeitsreiche mesenchymale Dermis des 10 Wochen alten Foeten besitzt noch keine Papillen und ist daher für die Wanderung der Melanocyten besonders geeignet. Die Autoren beobachteten die Zellen 100 bis 300 μ unter der epidermalen Basalzellschicht.

Diese zeitweilige Einbettung der unreifen Melanocyten in der menschlichen Dermis ähnelt derjenigen der bleibenden aktiven Melanocyten bei einigen Anthropoiden und Affen (ZIMMERMANN und BECKER, 1959). Mongolenflecke, die bei allen Rassen vorkommen, stellen postnatale Relikte der allgemeinen Pigmentschicht der Dermis dar. Ähnliche Ansammlungen unreifer Melanocyten in der Dermis lassen sich bis zur Geburt in der Kopfhaut und an Hand- und Fußrücken nach-

weisen. In allen anderen Hautbezirken verschwinden die Melanocyten aus der Dermis während des ersten Halbjahres der Fetalentwicklung, vielleicht durch bloßen Verlust ihrer enzymatischen Aktivität. Die Durchdringung der Epidermis mit Melanocyten beginnt nach ZIMMERMANN und BECKER (1959) in der elften und zwölften Woche der Fetalentwicklung. Ihre Verteilung ist zunächst unregelmäßig. Ein gleichmäßiges Muster der Melanocytenanordnung bildet sich noch vor Ende des 4. Fetalmonats (ZIMMERMANN und CORNBLEET, 1948, DANNEEL und CLEFFMANN, 1954, DANNEEL und WEISSENFELS, 1955, BARRY, 1955).

BECKER und ZIMMERMANN (1955) fanden caudal der Kopfgregion zu Beginn des 4. Monats 104 Melanocyten pro mm^2 , im 5. Monat waren es 316 pro mm^2 . In der Epidermis des neugeborenen Negerfoeten fanden sich ungefähr 1030 dopapositive Melanocyten pro mm^2 .

Diese Anzahl der Melanocyten stimmt grob mit derjenigen überein, die man in der Haut des Erwachsenen findet (SZABO 1959).

Die derzeitigen Kenntnisse machen es wahrscheinlich, daß die Zellen der Neuralleiste in alle Organe des Körpers gelangen (HERZBERG, 1956).

Unbekannt sind noch die eigentlichen Ursachen der Zellwanderung. Es gibt die Theorie der gegenseitigen Zellabstoßung (TWITTY, 1944 und TWITTY und NIU, 1948) und es gibt die Theorie der Chemotaxis (ROSIN, 1940, LEHMAN und YOUNGS, 1959).

Als Erklärungsmöglichkeit wird auch noch herangezogen, daß sich die Melanocyten nach Konzentrationsgefällen bewegen.

Die sogenannte „contact inhibition“ zweier benachbarter Melanocyten, die unter experimentellen Bedingungen in einer feinen Glaskapillare beobachtet wurde, führte dazu, daß sich die Melanocyten voneinander entfernten (NIU, 1959).

Beim Erwachsenen finden sich die Melanocyten in der Basalzellschicht. Ihre Verteilung ist unabhängig von äußeren Faktoren (SZABO, 1959). Sie sind symmetrisch verteilt mit keinen signifikanten Geschlechts- oder Rassenunterschieden. Auch während einer forcierten epithelialen Regeneration nach oberflächlichen Epithelläsionen zeigten die Melanocyten in einer Beobachtungszeit von 72 Stunden keine signifikanten Änderungen ihrer Anzahl, Lage und Größe. Sie bleiben an der dermo-epidermalen Grenze liegen und zeigen keine mitotische Aktivität (KNOPP, 1957). Die bemerkenswerte Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen zeigen die Melanocyten auch unter milder Bestrahlung mit Thorium X, auf die sie nicht mit zahlenmäßiger Vermehrung, sondern mit gesteigerter Aktivität reagieren (STARICCO, 1957).

Es scheint vieles dafür zu sprechen, daß die strukturelle und funktionelle Einheit der Epidermis als eine Symbiose zweier biologisch unabhängiger Komponenten aufzufassen ist: der Malpighischen Zellen und der Melanocyten (PINKUS, STARICCO, KROPP und FAN, 1959).

Zur gleichen Ansicht gelangten auch CLARK und HIBBS (1958) auf Grund elektronenoptischer Studien.

Die Konstanz der Melanocytenzahl in der Epidermis des Erwachsenen konnte von STARICCO und PINKUS (1957) und von SZABO (1954) zahlenmäßig belegt werden. SZABO findet in der Epidermis des Unterarmes ca. 1033 Melanocyten pro mm^2 , bei STARICCO und PINKUS differieren die Zahlen je nach Entnahmestelle von 1150 bis 2500 pro mm^2 .

Bei elektronenoptischen Untersuchungen fanden BARNICOT, BIRBECK und CUCKOW, BIRBECK, MERCER und BARNICOT, sowie CLARK und HIBBS, daß der Melanocyt des Haarbulbus eine Anzahl ergastoplasmatischer Membranen, zahlreiche Mitochondrien und in der Umgebung des Kernes bläschenartige Strukturen besitzt, die in ihrer Anordnung dem Golgiapparat anderer Zellen ähneln.

Das Verhalten der Melanocyten in der Gewebekultur wurde von FUNAN HU (1959) untersucht. Der Autor stellte fest, daß die Melanocyten in der Wachstumszone der Gewebekultur ein ähnliches Aussehen besitzen wie diejenigen embryonaler Stadien, wie sie von ZIMMERMANN und CORNBLEET (1948) und von BECKER und ZIMMERMANN (1959) beschrieben wurden.

2. Pigmentbildungsfunktion der Melanocyten.

„Unter Melaninen versteht man die braunen oder schwarzen Polymerisationsprodukte des Tyrosins oder der Orthodihydroxyphenylverbindungen (LORINCZ, 1954)“.

„Melanin, dem eine beträchtliche kosmetische und soziale Funktion zukommt, findet sich beim erwachsenen Neger in einer Gesamtmenge von 1 g. (LORINCZ, 1954)“.

Elementaranalysen (BLOCH, 1927) zeigen, daß Kohlenstoff, Stickstoff, Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis 59:9:4:30 darin enthalten sind.

Die eigentliche Melaninforschung begann nach BLOCHS Entdeckung der Dopa-Reaktion (BLOCH, 1916).

BLOCH inkubierte Gefrierschnitte pigmentierter menschlicher Haut in verdünnte Lösung von 1–3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) bei einem pH von 3,7–7,4 und beobachtete, daß braune Granula im Cytoplasma der Melanocyten des Stratum basale auftraten. BLOCH nannte das fragliche Ferment, das Dopa zu Melanin polymerisierte, Dopa-Oxydase.

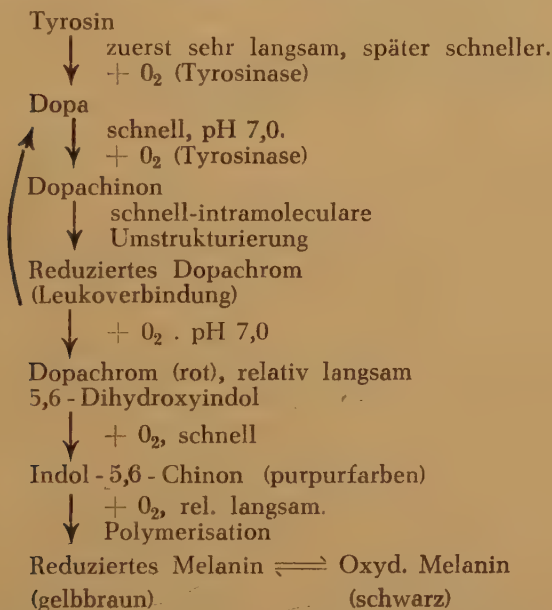
RAPER (1928) hat gezeigt, daß beim Pigmentbildungsvorgang drei verschiedene Phasen zu unterscheiden sind: 1. die Oxydation von Tyrosin zu einem roten Pigment, 2. die Entfärbung dieses Pigmentes und 3. die Überführung der entfärbten Substanz in Melanin. Im Tierexperiment wirkte Mehlwurmtirosinase auf Tyrosin bei einem pH von 6,0 ein, bis eine rote Zwischenfarbe erreicht war. Nach Entfernung des Enzymes konnten in der entfärbten Lösung drei Substanzen gefunden werden: 1–3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa), 5,6-Dihydroxyindol und 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure. Als statt des Tyrosins Dopa als Substrat für das Enzym verwandt wurde, erhielten die Autoren die gleichen Indolderivate. Es war daher der Schluß be-

reichtigt, daß Dopa die erste Stufe in der enzymatischen Oxydation des Tyrosins darstellte (RAPER, 1927, 1928).

Tabelle 2 gibt unter Weglassung der Formeln nach LORINCZ und ROTHMAN (1959) einen Überblick über die bei der Melaninbildung durchlaufenen Phasen.

Tabelle 2

(vereinfacht nach Lorincz und Rothman, 1959)



„Die Tyrosinase wirkt an mehreren Stellen in der Reaktion. Unter physiologischen Bedingungen ist das Ferment wichtig für die erste Stufe, der Oxydation des Tyrosins zu Dopa“ (LORINCZ, 1954).

„ARNOW (1937) hat jedoch gezeigt, daß auch bei Abwesenheit des Enzyms die erste Stufe durchlaufen werden kann, nämlich nach intensiver U-V-Bestrahlung. Ascorbinsäure katalysiert ebenfalls den ersten Schritt“ (LORINCZ, 1954). Während einer sogenannten Induktionsperiode verläuft dieser Vorgang sehr langsam, bis er sich schließlich durch L-Dopa selbst katalydiert (LORINCZ, 1954). Man glaubt, daß Tyrosin in den nun folgenden Phasen dort eingreift, wo die Orthodihydroxy-Verbindungen zu den entsprechenden Orthochinonen oxydiert werden.

„Alle Tyrosinasen, unabhängig von ihrer Herkunft und Herstellung, oxydieren Tyrosin zu Melanin. Alle sind Kupfer-Proteinkomplexe, wobei das Vorhandensein von Kupfer mit der Enzymaktivität verknüpft ist“ (LORINCZ, 1954). Die von MALETTE und DAWSON

(1949) aus Pilzen dargestellte Pflanzentirosinase ist ein Kupfer-Proteinkomplex mit einem Molekulargewicht von ca. 100 000 und enthält 4 Atome Kupfer pro Molekül.

Es sei kurz erwähnt, daß die enzymatische Melaninbildung durch sogenannte Inhibitoren verhindert werden kann.

Man unterscheidet folgende Gruppen von Inhibitoren:

1. direkte Enzymgifte (proteindenaturierende Substanzen, Antikörper gegen Tyrosinase, kupferbindende Substanzen- im wesentlichen die Sulfhydrylgruppen),
2. Competitive Inhibitoren (Tyrosinderivate),
3. Faktoren, die die Induktionsperiode verlängern (Änderung des pH,
4. Verbindungen, die mit Intermediärprodukten der Melaninsynthese reagieren,
5. Reduzierende Substanzen (am wichtigsten Ascorbinsäure) (ENCKE, 1958).

Die Zusammenstellung ist der grundlegenden Arbeit von LORINCZ entnommen.

Unter physiologischen Bedingungen sind die Sulfhydrylgruppen die wichtigsten Inhibitoren der Melaninsynthese. 60–70 % der Hemmung entfallen auf die Sulfhydrylgruppen, 30–40 % sind der Ascorbinsäure zuzuschreiben. In den Melanocyten sind sowohl das Substrat Tyrosin als auch das Enzym Tyrosinase vorhanden. Die Sulfhydrylgruppen verhindern eine volle Reaktion (MAGNIN, ROTHMAN, 1957). Reize, die die Pigmentierung stimulieren (Sonneneinstrahlung, Röntgenstrahlen, Hitze und Entzündung), zerstören die Sulfhydrylgruppen (LORINCZ, 1954).

Bei den Säugern findet sich das Melanin in den Mitochondrien, die sich von anderen Mitochondrien nur dadurch auszeichnen, daß sie das Ferment Tyrosinase besitzen. Als solche haben sie die Fähigkeit der Autoduplikation und ein selbständiges Erbmuster (BRAUNSTEINER, MILCZOCZ und PAKESCH, 1958).

Bei den Vitaminen spielt die P-Aminobenzoesäure als Antigräuhaarfaktor bei Ratten eine besondere Rolle. Mangel an Vit. A, C führt zu einer vermehrten Melaninbildung (LORINCZ, 1954).

Das Melanocyten stimulierende Hormon spielt beim Warmblüter nicht die gleiche Rolle wie beim Kaltblüter, bei denen neurale und humorale Faktoren einen raschen Farbwechsel verursachen (CHAVIN, 1959).

Jedoch haben auch beim Menschen Injektionen von weitgehend gereinigtem MSH eine generalisierte Melanose verursacht und das Auftreten flacher Pigmentnaevi stimuliert (ROTHMAN, 1954).

Der Morbus Addison und der Panhypopituitarismus zeigen Pigmentverschiebungen, die mit den zugeordneten hormonellen Störungen harmonieren (LERNER, FITZPATRICK, 1950). Die Wirkungsweise des MSH beim Säugetier soll darauf beruhen, daß es den Kupferblutspiegel erhöht, was einer Aktivierung der Hauttyrosinase entspricht (LORINCZ, 1954). ACTH-Präparate mit Beimengungen von MSH, –

auch weitgehend gereinigte ACTH-Präparate haben noch eine hohe MSH-Aktivität, – zeigen auch einen stimulierenden Effekt auf die Pigmentbildung (HERZBERG, 1956). Cortison vermindert nach Untersuchungen der Autoren HALL, MC CRACKEN und THORN, (1953) den Melaningehalt der Haut.

Tyroxin, Östrogene und Androgene haben sich im Tierversuch und z. T. auch beim Menschen als Hormone erwiesen, die die Pigmentbildung stimulieren (LORINCZ, 1954). Schließlich wird noch ein nervöser Einfluß auf die Pigmentierung beim Menschen erörtert. Der schlüssige Beweis steht aber noch aus (HERZBERG, 1954).

Ausgehend von den bisher angestellten Überlegungen, gelangt man zu einer vertieften Betrachtungsweise der klinischen Aspekte des Melanomproblems, was sich bei bestimmten diagnostischen und therapeutischen Problemen als fruchtbar erweisen wird.

II. KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS.

Wenn an den Anfang der differentialdiagnostischen Überlegungen die Naevi gestellt werden, so ist das durch die Tatsache begründet, daß die Naevi in der Ätiologie des malignen Melanoms eine bedeutende Rolle spielen.

Die in der Literatur vorliegenden Angaben über den Prozentsatz, in dem sich maligne Melanome aus Naevi entwickeln, schwanken sehr stark, doch nur sehr wenige Autoren verneinen die Rolle der Naevi als potentieller Vorläufer maligner Melanome gänzlich. Der Prozentsatz für maligne Melanome, die sich aus Naevi entwickeln, wird von den folgenden Autoren wie folgt beziffert:

- ✓ CONWAY und JEROME (1954) 20 %,
- WRIGHT, CLARK und MILNE (1953) 39 %,
- H. HERGARTHEN und L. HERGARTHEN mit 40 – 50 % (1951),
- REITHMAN (1952) 69 %,
- MIESCHER und HUNZIKER (1958) 50 %,
- HELLRIEGEL (1952) 45 %,
- TAPPEINER (1955) 53 %,
- YEATES (1951) 100 %.

Wenn man auch wie HERZBERG (1956) der Ansicht ist, daß es keine fließenden Übergänge zwischen Naevuszellen und Melanomzellen gibt und die letzteren „de novo“ entstehen, so muß man doch andererseits anerkennen, daß den Naevi als organoiden Fehlbildungen (MEIROWSKI und LEVEN, 1921) unter bestimmten Bedingungen eine Tendenz zur malignen Entartung innewohnt.

Bestimmte Naevusformen müssen als direkte Vorläufer eines malignen Melanoms betrachtet werden. Man unterscheidet folgende Naevusformen:

1. Der intraepidermale Naevus (Korialis Naevus).

Der intraepidermale Naevus stellt die völlig harmlose, cutane Form des gemeinhin als Leberfleck bezeichneten Naevus dar. Koriale Naevi

sind meist weich, papillär gebaut, oft behaart und kommen in allen Tönungen des Braun vor.

In seiner reinen Form findet man den intraepidermalen Naevus selten vor der Pubertät (LUBINUS, 1957). „Im histologischen Bild ist die Epidermis stets intakt. Koriale Naevi zeigen im oberen Corium Nester und Stränge von Naevuszellen, die von Collagenbündeln umgeben sind. Fusionen mehrerer Naevuszellen führen zu Riesenzellen, deren Kerne zusammengeballt sind, oder eine rosettenförmige Anordnung zeigen. Solche Riesenzellen treten nur in ausgereiften Naevi auf und können daher als Anzeichen für die benigne Natur des Naevus angesehen werden (LEVER, 1954)“.

Sie dürfen nicht verwechselt werden mit den Riesenzellen beim juvenilen Melanom und malignen Melanom. Die Zellhaufen sind niemals von einer Kapsel eingeschlossen und lassen sich bis in das subcutane Fettgewebe hinein verfolgen.

2. Der *Junktionsnaevus*.

In einem Junktionsnaevus findet man aktive Bildung von Naevuszellen im Stratum basale der Epidermis. Unter junktionaler Aktivität versteht man eigenartige, akantholytische Zellablösungen aus dem Verbands des Stratum basale oder auch des Stratum spinosum beim Naevuszellnaevus, beim juvenilen Melanom, bei der Melanosis circumscripta praeblastomatosa und beim malignen Melanom (GARTMANN, 1958). Die Unterteilung der Junktionsnaevi in eine ruhende und in eine aktive Form ist nach Ansicht GARTMANNs nicht möglich. ALLAN und SPITZ (1953) haben aber zwischen diesen beiden Formen unterschieden. Bei der ruhenden Form sind die Naevuszellen innerhalb der unteren Epidermis gelegen als gut umschriebene Naevuszellnester, bei der aktiven Form sind die Naevuszellen diffus über die untere Epidermis verstreut. Der Junktionsnaevus mit junktionaler Aktivität besitzt beträchtliche Potenzen, sich in ein malignes Melanom weiterzuentwickeln. Die relative Häufigkeit des Vorkommens von malignen Melanomen der Handteller, der Fußsohlen und des Genitale ist nach ALLAN und SPITZ (1953) der Beweis für obige Behauptung.

Durch hormonelle Einflüsse (ACTH- und Cortisontherapie), operative Entfernung eines gleichzeitig bestehenden Melanoms und wahrscheinlich auch durch lokale traumatische Irritation kann es zu einer Aktivierung des Junktionsnaevus kommen (LUBINUS, 1957).

Diese Aktivierung des Junktionsnaevus ist histologisch durch das Abtropfungsphänomen (UNNA, 1894), wobei Naevuszellen sich aus dem epithelialen Verband der Epidermis lösen und in die Cutis abtropfen, durch Kernatypien, einzelne Mitosen, vergrößerte, hyperchromatische und vacuolisierte Kerne, sowie lymphocytäre Infiltrationen in der Kutis gekennzeichnet.

3. Der *kombinierte Naevus*.

In einem kombinierten Naevus (zusammengesetzter Naevus — „compound naevus“) sind ein intradermaler Naevus und ein Junktionsnaevus

vus vereinigt. Fast alle kindlichen Naevi wiesen diese Struktur auf, während sich mit zunehmendem Alter die dermo-epidermale Komponente mehr und mehr zurückbildet, so daß im 5. und 6. Lebensjahrzehnt die harmlose intradermale Form alle übrigen potentiell malignen Naevustypen an Zahl weit überwiegt. 98 % aller kindlichen Naevi und etwa 12 % aller Mäler des Erwachsenen weisen dermo-epidermale Züge auf (LUBINUS, 1957).

Miescher mißt der Unterteilung der Naevuszellnaevi keine besondere Bedeutung bei. Er vertritt den Standpunkt, daß es sich lediglich um Wachstumsstadien handele.

Das juvenile Melanom.

Spitz wies erstmalig darauf hin (SPITZ, 1948), daß klinisch vollkommen gutartige Pigmentmäler bei Kindern histologisch das maligne Melanom des Erwachsenen täuschend nachahmen können. Bei ungefähr der Hälfte der Fälle von juvenilen Melanom sind besondere Tumorrisenzellen vorhanden, wie sie im malignen Melanom des Erwachsenen nicht vorkommen (LEVER, 1954). Die Merkmale des juvenilen Melanoms nach WELLMER, (1958) sind folgende:

- A. Relativ oberflächliche Ausbreitung.
- B. Beide Merkmale des Compound naevus.
- C. Ödem und Teleangiektasien in den oberflächlichen Hautschichten.
- D. Scharf begrenzte, kompakte Naevuszellnester mit runden oder spindelförmigen Zellen.
- E. Das Vorkommen von großen Zellen mit gewöhnlich gleichmäßigem, reichlich basophil erscheinendem Cytoplasma.
- F. Oberflächlich lokalisierte charakteristische Riesenzellen, sowohl solche mit großen Kernen, wie auch vielen in der Peripherie angeordneten Kernen, die den Touton-Riesenzellen ähneln.
- G. Ein gewöhnlich plötzlicher Übergang von akantholytischen lockeren „junktionalen“ Zellen zu der daran anschließenden Epidermis.
- H. Relativ sparsame Pigmentation. Im Verein mit dem oberflächlichen Hautödem und den Teleangiektasien wird hierdurch die Oberflächenfärbung des juvenilen Melanoms hervorgerufen, die mehr rötlich als braun ist.
- I. Stärkere Erhabenheit, als sie beim gewöhnlichen Naevus üblich ist, und gewöhnlich Haarlosigkeit.

Wie ALLEN und SPITZ (1953) zeigen konnten, findet sich dieser Tumor nicht nur bei Kindern und Jugendlichen vor der Pubertät, sondern auch vereinzelt im späteren Lebensalter. ALLEN (1949) konnte in 21 von 362 malignen Melanomen Residuen von juvenilen Melanomen nachweisen.

Das echte maligne Melanom des Kindesalters ist sehr selten. ALLAN und SPITZ (1953) beschrieben 5 Fälle, SPITZ (1948), Mc

DONALD und TRUAX (1953) je einen Fall. Nach ALLAN und SPITZ liegt die Frequenz der kindlichen Melanome bei etwa 0,3 % aller malignen Melanome.

Das maligne Melanom.

Das maligne Melanom der Haut besteht im Frühstadium aus einem tief pigmentierten Knötchen, das oft von einem Erythem umgeben ist.

„Allmählich wird der Krankheitsherd fungös und sekundäre Melanomknötchen können in seiner Nachbarschaft auftreten. Ulceration ist ein spätes Symptom“. (LEVER, 1954).

„Als Ausgangspunkt für das maligne Melanom kommen neben dem Junktionsnaevus und der Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh die Melanocyten der Haarfollikel und des Pigmentblattes der Retina in Frage. Bei einem beginnenden malignen Melanom und am vordringenden Rand von älteren malignen Melanomen findet man beträchtliche Veränderungen innerhalb der Epidermis, aber eine nur geringe Einwanderung von Tumorzellen in das Corium“ (LEVER, 1954).

LANE, LATTES und MALM (1958) bezeichnen diese Frühform des malignen Wachstums im Gegensatz zur sog. „dermal invasion“ als „lateral junctional spread“. Die genannten Autoren sehen in dieser Wachstumsform den Ausdruck einer geringeren Malignität.

„Das frühe maligne Melanom unterscheidet sich vom prämaligen Junktionsnaevus nur durch größere Zellatypie und das Eindringen in das Corium. Wie beim prämaligen Junktionsnaevus findet man in dem oberen Corium, nahe der Epidermis, ein dichtes, bandähnliches Infiltrat, das entzündlicher Genese ist und viele Melanophoren enthält. Bei Eindringen des Melanoms in das Corium vermindert sich das Infiltrat und kann später ganz verschwinden“ (LEVER, 1954).

Die Infiltrate bestehen aus Lymphocyten und Plasmazellen. Diese sind teils in einzelnen Herden zerstreut, teils – und dies gilt namentlich für das Zentrum der Wucherungsvorgänge – scheinen sie in einer zusammenhängenden, schmäleren oder breiteren Infiltrationszone das noch nicht von Geschwulstzellen durchsetzte Gewebe gegen jene gewissermaßen abzuriegeln (GANS, STEIGLEDER, 1957).

Die Tumorzellform des Coriums ist teils kubisch, teils spindelförmig. Die kubischen Zellen liegen in alveolären Bildungen, die spindelförmigen in verzweigten Bündeln. Beim malignen Melanom sind Mitosen vorhanden, wenn auch nicht sehr häufig.

Bei besonders schnell wachsenden Tumoren können bei Hämatoxylin-Eosinfärbung keine Spuren von Melanin nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um das sog. *amelanotische maligne Melanom*. Der Formenreichtum der Geschwulstzellen ist ganz außerordentlich. Die Zellen unterscheiden sich nicht nur nach Zellform und Größe, sondern auch nach Zelltypen (eckig, elliptisch, alveolär, polymorph, dendritenhaft, mehrkernige Riesenzellen) (GANS, STEIGLEDER, 1957).

Die Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh).

SCHUERMANN (1955) hat mitgeteilt, daß 75 % aller Fälle von Praecancerose in ein malignes Melanom übergehen. Charakteristisch für das klinische Bild ist die ständige, langsame Vergrößerung des polyzyklischen, ungleichmäßig pigmentierten Herdes durch Randwachstum (HERZBERG, 1956). Etwa 60–70 % der meist im höheren Alter auftretenden Veränderungen lokalisieren sich im Gesicht (MIESCHER, 1955). Histologisch bleibt die praeblastomatöse Melanose nur auf die Epidermis beschränkt. Durchbruch in die Cutis bedeutet Umwandlung in ein malignes Melanom (HERZBERG, 1956).

Ein dichtes lymphoid-plasmacelluläres Infiltrat findet sich subbasal. Hyperplasie der Keimleisten, Hyperpigmentierung der Basalis, Pigmentinkontinenz sind weitere Charakteristika (HERZBERG, 1956).

ÄTIOLOGIE DES MALIGNEN MELANOMS.

CLARK und MACDONALD (1953) berichten, daß unter 20 000 im Staate Connecticut registrierten Krebsfällen 298 (1,5 %) Fälle von malignem Melanom waren.

VOGLER, PERDUE und WILKINS (1958) geben den Anteil des malignen Melanoms bei 9337 Krebsfällen und 253 Melanomfällen mit 2,7 % aller Krebsfälle an. MACDONALD (1959) berichtet über eine Erkrankungsrate von 1,2 pro 100 000 Angloamerikaner in El Paso im Jahr. Die gleiche Autorin hat sich auch intensiv mit dem Einfluß von Rassefaktoren auf die Melanomenentstehung befaßt.

Die Autorin konnte keinen Unterschied in der Erkrankungsrate pro 100 000 Einwohnern zwischen Negern, Lateinamerikanern (span. Abstammung) und Angloamerikanern finden. Die Jahresraten der Melanomerkkrankungen pro 100 000 Einwohner lauten für die Negerbevölkerung 1,28, für die Lateinamerikaner in Texas 1,2 und für die Angloamerikaner 1,2. Es sind daher ältere Mitteilungen als überholt zu betrachten, die eine 1,8–4,4-fach größere Häufigkeit der Melanomerkkrankungen bei der weißen Bevölkerung gegenüber der Negerbevölkerung angegeben haben (MORRIS jr. und HORN jr. 1951).

Bei gleichen Möglichkeiten der Diagnose und Behandlung für Schwarze und Weiße sind praktisch keine Unterschiede der jährlichen Erkrankungsrate an malignen Melanom vorhanden (MACDONALD, 1959).

Nach Mitteilungen von YOSHIO YOSHIDA (1955) scheint allerdings das maligne Melanom in Japan eine im Verhältnis zur weißen Rasse seltenere Erkrankung zu sein. Aber auch hier stehen noch größere statistische Untersuchungen aus.

Allerdings scheint sich das maligne Melanom bei farbigen Völkern mit Vorliebe an den unteren Extremitäten zu lokalisieren. (SEQUUEIRA, 1934, Ost- und Zentralafrika 85,7 %, (49 Fälle), ELMES und

BALDWIN, 1947, Nigeria, 94 %, (51 Fälle), YOSHIDA, 1955, Indien, 1955, 36,8 %, (95 Fälle), HEWER, 1935, Sudan, 92 %, (35 Fälle); MACDONALD, 1959, Texas 50 % (36 Fälle).

Nach MACDONALD beträgt der Prozentsatz für Weiße bei Melanomerkrankung der unteren Extremitäten 23,4 %. Dieser Wert findet sich in guter Übereinstimmung mit dem an 360 Melanompatienten des Frankfurter Universitätsröntgeninstitutes gewonnenem Wert von 23,3 %.

Während Rassefaktoren in der Ätiologie des malignen Melanoms weitgehend zurücktreten, gewinnen konstitutionelle Faktoren und Umweltbedingungen mehr an Bedeutung.

LANCASTER und NELSON (1957) haben darauf aufmerksam gemacht, daß rothaarige und hellhäutige Patienten mit blauen oder grauen Augen einen auffallend hohen Anteil an Melanomerkrankungen stellen, bezogen auf ihr relativ seltenes Vorkommen in der Gesamtbevölkerung.

Menschen dieses Pigmenttypes neigen auch sehr leicht bei Sonneneinstrahlung zu Erythemen. Ein Konstitutionsfaktor und ein Umweltfaktor wirken hier gemeinsam in der Ätiologie des malignen Melanoms.

Mc. GOVERN und MACKIE (1959) zeigten, daß in Australien eine Zunahme der Melanomerkrankungen in Richtung auf den Äquator zu beobachten ist. Tasmanien, 43° südl. Breite, hat eine Todesrate von 8 pro 1 Million Einwohner, während in Queensland, 27° südl. Breite, eine Rate von 23 pro 1 Million zu verzeichnen ist.

Sydney, 34° südl. Breite, hat eine Todesrate von 15 pro 1 Million und nimmt damit eine Zwischenstellung ein. Die Autoren sind der Ansicht, daß erworbene Pigmentveränderungen, die später maligne entarteten und vorwiegend an Kopf und Hals älterer Menschen auftraten, eine auffallende Strukturveränderung der Dermis als Folge einer intensiven Sonneneinstrahlung aufwiesen. Andere Melanompatienten zeigten keinen signifikanten Grad einer Kollagendegeneration.

Dies beweist nach Ansicht der Autoren, daß der carcinogene Effekt des ultravioletten Lichtes über eine Kollagendegeneration wirksam wird, wodurch auch der Stoffwechsel der Melanocyten beeinträchtigt werden soll.

PACK (1948) ist der gleichen Ansicht wie LANCASTER und NELSON. Er schätzt, daß ungefähr 11 % der amerikanischen weißen Bevölkerung zu dem extrem blonden oder rothaarigen Pigmenttypus gehören, daß aber mehr als 80 % der Patienten mit malignem Melanom diesen Typ darstellen. PACK folgert daraus, daß es sehr wichtig sei, bei obigem Konstitutionstyp alle junktionalen Naevi prophylaktisch zu entfernen. PACK hat weiter nachgewiesen, daß bei bestimmten farbigen Rassen, wie z. B. den Chinesen, Filipinos, Indern, Mestizen, Maoris und reinblütigen Indianern des Guaranistammes im Chaco in Paraguay Naevi selten sind. Die Mehrzahl der Neger mit malignem Melanom seien weiße Mischlinge. MYRON GORDON habe im Experi-

ment gezeigt, indem er den Albino „Swordtail fish“ (*Xiphophorus helleri*) mit der eng verwandten Species des gefleckten „Platyfisch“ (*Platyopocilus maculatus*) kreuzte, daß sich in der 3. Generation nach dem Mendelschen Gesetz maligne Melanome entwickelten (GORDON, 1941).

Die genetischen Fragen, die hier aufgeworfen werden, sind für den Menschen aber noch nicht hinreichend geklärt. PACKS Überlegungen bieten dazu einen Ansatzpunkt. Auch die Rolle des Traumas ist in der Ätiologie des malignen Melanoms stark umstritten. GARTMANN (1958) kommt an Hand von umfangreichen histologischen Untersuchungen an 951 gut- und bösartigen pigmentierten Hautgeschwülsten zu der Feststellung, daß weder akute Traumen, darunter auch einmalige chirurgische Eingriffe, noch wochen-, monate- oder jahrelange Reizung zu einer bemerkenswerten Steigerung der junctionalen Aktivität geführt haben.

EKBLAD (1954) errechnete die Häufigkeit von einem Melanom auf eine Million pigmentierter Naevi und glaubt auch damit nachzuweisen, daß dem Trauma nicht die Bedeutung zukommt, welche früher den akuten Verletzungen eines Naevus zugemessen worden sind. Ein Zusammenhang zwischen traumatischer Irritation eines Pigmentnaevus und maligner Entartung wird auch von folgenden Autoren verneint:

WERNSDÖRFER (1957),

BUNGELER (1957),

SCHURMANN (1955),

ALLAN (1949),

Andere Autoren halten an der Trauma-Ätiologie fest, oder messen zumindest dem chronischen Trauma eine auslösende Bedeutung bei der malignen Umwandlung bei:

REITMANN (1952),

H. HERGARTEN und L. HERGARTEN (1951),

PERUSSIA (1951),

KNOLL (1951).

HELLRIEGEL (1960) berichtet über 7 Patienten, bei denen auf intakter und unpigmentierter Haut durch ein einmaliges Trauma ein malignes Melanom ausgelöst wurde. Unter den Ursachen fanden sich eine Granitsplitterverletzung, Verbrennungen, Prellungen, Stichverletzungen.

Weiter berichtet der Autor über 3 Patienten, die nach einer einmaligen Verletzung eines Naevus pigmentosus einem malignen Melanom erkrankten.

Weniger umstritten ist die Tatsache, daß durch einen operativen Eingriff beim vollentwickelten malignen Melanom eine klinische Malignitätssteigerung ausgelöst werden kann. PACK (1952) und Mitarbeiter haben an 1190 Fällen bewiesen, daß Patienten, die innerhalb eines Monats nach der diagnostischen Probeexcision operiert worden sind, zu 39,9 % die 5-Jahresgrenze überlebten, während Kranke, die später als einen Monat nach der Probeexcision operiert wurden, nur 17 % Fünfjahresheilungen aufwiesen. SCHREUS (1958) kommt zu

der Feststellung, daß Trauma-Tote und Metastasen-Tote praktisch übereinstimmen. Jede Traumatisierung eines malignen Melanoms vermindert nach SCHREUS die Heilungsaussichten unter 50 %.

Zum Trauma seien auch kosmetische und nicht radikale Eingriffe, vor allem auch Probeexcisionen zu rechnen. Es ist immer wieder beobachtet worden, daß die Schwangerschaft auf die Entstehung und den Verlauf des malignen Melanoms einen ungünstigen Einfluß ausübt. PACK und SCHARNAGEL (1952) sahen unter 1050 Fällen von malignem Melanom 32 Fälle, die durch eine Schwangerschaft kompliziert waren (3 %). GREIFELT (1952) kommt unter Benutzung von Statistiken über das Mammacarcinom (REMOLD, 1952) zu der Feststellung, daß das maligne Melanom in der Schwangerschaft auffallend häufiger sei als das Mammacarcinom in der Schwangerschaft. Dies sei umso bemerkenswerter, als das Mammacarcinom innerhalb der Gesamtzahl der malignen Tumoren einen weit größeren Anteil einnehme, als das maligne Melanom. Diese Überlegungen sprechen für einen Einfluß der während der Schwangerschaft einsetzenden hormonellen Umstimmung auf die Genese des malignen Melanoms. PACK (1952) empfiehlt daher, daß Frauen, die wegen eines malignen Melanoms behandelt wurden, 3 Jahre lang eine Schwangerschaft vermeiden sollen.

Außer der Mitteilung von PACK und SCHARNAGEL werden im Schrifttum (nach GREIFELT, 1952) Fälle von malignem Melanom in der Schwangerschaft von folgenden Autoren beschrieben:

GOTTRON (1940),

TREUHERZ (1920),

WEBER, PARKES, SCHWARZ und HELLENSCHMIED (1930),
KOTZAREFF (1925).

HAJEK (1957) beschreibt einen ätiologisch interessanten Fall von juvenilen Melanom bei einem 7 Jahre alten Jungen. Es besteht für den Beschreiber ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Wachstum und der malignen Degeneration eines makroskopisch unverdächtigen, aber potentiell malignen Naevus auf der einen Seite und der Application von gonadotropem Hormon wegen Kryptorchismus auf der anderen Seite. Aus dieser Erfahrung leitet der Autor für die Prophylaxe ab, daß man bei Anwendung von Hormonen vor der Pubertät große Sorgfalt walten lassen muß, insbesondere dann, wenn Naevi der Haut oder Schleimhäute vorliegen. Läßt sich die Hormonbehandlung nicht umgehen, so schlägt der Autor eine prophylaktische Excision der betreffenden Naevi vor.

Im übrigen lassen sich maligne Melanome bei Jugendlichen sehr gut beeinflussen, wie HELLRIEGEL (1955) berichtet hat. Von 10 jugendlichen Patienten lebten 6 länger als 5 Jahre, 3 starben im 1. Halbjahr und eine Patientin nach 4 Jahren nach Beginn der Erkrankung.

Sehr selten einmal kann ätiologisch die diaplazentare Übertragung des malignen Melanoms in Frage kommen.

Entsprechende Fälle wurden von HOLLAND, 1949, DARGEON, EVERSOLE und DEL DUCA, 1950 und von COE, 1925 beschrieben.

DIFFERENTIALDIAGNOSE DES MALIGNEN MELANOMS.

Die bei der Differentialdiagnose des malignen Melanoms in Erwägung zu ziehenden Hautveränderungen und ihre wichtigsten makroskopischen Charakteristika sind in Tabelle 2 nach BOHNSTEDT (1958) übersichtlich zusammengefaßt.

Auch HELLRIEGEL (1960) bringt zur Differentialdiagnose der braunen Hautgeschwülste 2 Listen über

- a) Hauttumoren mit gelegentlicher brauner Pigmentierung u.
- b) Hauttumoren mit regelmäßiger brauner Pigmentierung.

Da jede Manipulation an einem malignen Melanom die Malignität steigert (siehe oben), sind eine ganze Reihe von Verfahren ausgearbeitet worden, die eine Diagnose ohne Probeexcision ermöglichen sollen. Eine der einfachsten Methoden, die aber erst bei Vorliegen von Lebermetastasen positiv ausfällt, ist die Thormälensche Reaktion. Melaninhaltige Harn sind schon bei der Entleerung dunkel gefärbt. Melanogenhaltige Harn dagegen erscheinen zunächst bei der Entleerung normal gefärbt und durchsichtig, dunkeln aber beim Stehen an der Luft bis zur Undurchsichtigkeit schwarz nach. Durch Zusatz oxydierender Mittel kann sofortige Schwarzfärbung erreicht werden (HALLMANN, 1958).

Nach Forschungen von LEONHARDI (1953) ist die Thormälensche Reaktion eine streng definierte Probe, mit deren Hilfe Verbindungen nachgewiesen werden können (Indole), die nur bei Melanosarkomatose mit Lebermetastasen im Harn auftreten. Unter Anwendung papierchromatographischer Arbeitsmethoden konnten 3 Indole im Harn identifiziert werden.

Auch die Methode von RILEY (1958) ist darauf abgestellt, Intermediärprodukte des Melaninstoffwechsels nachzuweisen. RILEY benutzt dazu das p-Phenylendiamin. RILEY untersuchte in der Warburg-Apparatur Tumorphomogenate, Urin und Blut von Melanompatienten unter Zusatz von PPDA (p-Phenylendiamin) und beobachtete, daß eine sauerstoffverbrauchende Reaktion eintrat. In vitro konnte nachgewiesen werden, daß Dopa an der Reaktion beteiligt ist. Die Methode ist aber leider gelegentlich mit falsch positiven Ergebnissen behaftet, die auf andere Substanzen zurückzuführen sind, die in die Reaktion eingreifen. PPDA wurde von RILEY auch therapeutisch im Tierversuch eingesetzt. Er erzielte einen palliativen Effekt, denn die behandelten Tiere lebten 30 % länger als die Kontrolltiere. Beide Gruppen waren Träger des transplantablen S 91 Cloudman-Mäuse-Melanoms.

Eine ebenfalls sehr einfache Methode, die aber wenig zuverlässig ist, ist der Nachweis von Tumorzellen im Knochenmarkspunktat.

Diese Methode ist von folgenden Autoren inauguriert worden:
DUBOIS-FERRIERE (1942, 1946),
RUBINSTEIN (1949).

Da das Sternalpunktat oft versagt, hilft gelegentlich eine iliakale Markpunktion weiter. Neuere Untersucher (LOHEL, FOELSCH, 1958)

Tabelle 2 (nach R. M. Bohnstedt)

Krankheit	Bevorzugte Lokalisation	Form, Größe	Oberfläche	Farbe	Konsistenz
Verrucae sensiles (seborrhoicae)	Meist multipel an Brust und Rücken, seltener solitär, dann am ehesten Gesicht, Extremitäten	Linsen- bis kirschgroße runde bis ovale Hauterhabenheiten, nur selten sich halbkuglig vorwöl bend	Fettig rauh, zuweilen verrucös, keine Neigung zum Bluten und zum Entstehen v. Erosionen		Derber als die des m. M.
Senile Keratome	Gesicht, Handrücken (Teiler scheinungen der Landmannshaut)	Flache, linsen- bis kirsch kerngroße Hauterhabenheiten (nie knotenförmig)	Höckerig, verrucös, mit keiner Neigung zum Bluten und zum Entstehen von Erosionen	Meist gelb bzw. braungelb	Rauh, derb
Beginnender Lupus tumidus	Gesicht	Die Haut leicht überragend, knotenförmig	Zuweilen leicht schuppend	Mehr braunrot als braun, diaskopisch apfelgeleeartig	Weich, morsch, Sondenphänomen
Hämangioendotheliom	keine	Bis kirschgroße, knotige, scharf begrenzte Tumoren	Glatt	Blutrot, bzw. blaurot	Eher weicher als die des m. M.
Angiokeratome	Extremitäten	Etwa linsen- bis kirschgroß, das Hautniveau halbkugelig überragend	Rauh, höckerig, hyperkeratotisch	Stippchenförmig rot- bzw. blaubraun	Derber als die des m. M.

Krankheit	Bevorzugte Lokalisation	Form, Größe	Oberfläche	Farbe	Konsistenz
Melanosis circumscripta praecancerosa	Gesicht	Mehr flache Ausbreit. Fehlen knospenförm. Ausstülpungen, polyzyklische Begrenzung	Rauh, trocken, keine Neigung zum Bluten und zum Entstehen von Erosionen	Meist scheckig, schiefergrau	
Naevus Caeruleus	Gesicht, Hand, Fußrücken	Über das Hautniveau nur wenig prominent, selten größer als 15 mm ϕ	Glatt, gespannt, keine Neig. z. Bluten und zum Entstehen von Erosionen	Mehr dunkelblau bis schiefergrau als braun	Derber als die des m. M., beim Betasten Eindruck eines eingelagerten Fremdkörpers
Pigmentiertes Basaliom	Gesicht	Am Rande des Herdes wallartig erhabene Leiste, oft perlschnurartig	Glänzend, Neigung zum Bluten nicht so deutlich wie beim m. M.		Derber als die des m. M.
Hämosiderin speichernde Histiocytom	Extremitäten	Bis kirschgroße, halbkugelig sich über das Hautniveau erhebende, scharf abgegrenzte, knotige Gebilde	Glatt, zuweilen leicht schuppig		Sehr viel derber als die des m. M.
Dermatofibroma lenticulare	Extremitäten (selten solitär, meist multipel)	Selten über linsengroß, oft mit der umgebenden Haut verwachsen, nur wenig über das Hautniveau erhaben	Vorwiegend glatt, keine Neig. z. Bluten und zum Entstehen von Erosionen		Sehr viel derber als die des m. M., beim Betasten plattenförmig erscheinend
Granuloma teleangiectaticum (pyogenicum pediculatum)	Gesicht	Meist gestielt, linsengroß bis kirschgroß	Glatt, glänzend, sehr starke Neigung zum Bluten	Weniger braun, mehr rot bis dunkelrot	Eher weicher als die des m. M.

konnten bei 51 Patienten niemals die von obigen Autoren angegebenen Veränderungen sehen, auch nicht bei Fällen von generalisierter Metastasierung. Die Methode kommt daher als Routinediagnose nicht in Frage.

CAWLEY, RATHBUN und WHEELER (1954) führten die Methode der Infrarotspectrographie in die Diagnose ein. Die Methode ist mit dem Mangel behaftet, daß Probeexcisionen entnommen werden müssen. Das infrarote Spektrum der pigmentierten Tumoren zeigt Unterschiede im Bereich von 8–16 μ .

Die Autoren sind der Ansicht, daß Nukleinsäuren, die im zellreichen Gewebe in adäquater Konzentration vorliegen, eine signifikante Absorption im Bereich von 8–11 μ verursachen und daß maligne Melanome besonders viel Nukleinsäure enthalten, jedenfalls mehr als andere pigmentierte Tumoren, die von den Autoren untersucht worden sind. Als Routinemethode zur Diagnose konnte sich diese Methode auch noch nicht durchsetzen.

GRUPPER hat eine Methode angegeben, die auf der höheren Antityrosinaseaktivität des Serums beim Melanompatienten gegenüber dem Gesunden beruht (GRUPPER, 1954).

Es werden C^{14} markiertes Tyrosin, Serum des an malignem Melanom erkrankten Patienten und Pflanzentyrosinase zusammengebracht. Die Tyrosinase wandelt das Tyrosin in Dopa um. Diese Reaktion wird durch die Antityrosinaseaktivität des Serums beim Melanompatienten, die etwa doppelt so groß ist wie die des Gesunden, in stärkerem Maße gehemmt. Der durch die Reaktion nicht verbrauchte Rest an radioaktivem Tyrosin wird bestimmt. Die Methode liefert sehr zuverlässige Werte, hat den Vorteil, keine Probeexcision zu erfordern, ist aber technisch nicht ganz einfach.

Untersuchungen verschiedener Autoren haben eine erhöhte Affinität von schnell wachsendem Gewebe zum Radiophosphor nachweisen können:

KENNEY, MARINELLI und WODDARD (1941).

Mit Hilfe eines nadelförmig in das Gehirn eingeführten Geiger-Müller-Zählerrohres konnte SELVERSTONE (1949) Hirntumoren lokalisieren. CRAMER und PABST (1958) fanden beim Zervixcarcinom sowie bei Tumoren des Magen-Darmtraktes höhere Speicherungswerte. Besondere Bedeutung haben Versuche, Hauttumoren und hautnahe gelegene Tumoren mit Hilfe des radioaktiven Phosphors (P^{32}) zu diagnostizieren. BAUER und STEPHEN (1955) haben radioaktiven Phosphor in Dosen von 100–150 μ C intravenös injiziert. Diese Dosis liegt weit unter der minimalen hämatologisch wirksamen Dosis. 1–3 Stunden später wurden die Impulse über den betreffenden Hautarealen mit einem Geiger-Müller-Zählrohr registriert.

TECHNIK DER UNTERSUCHUNG.

In den eigenen Versuchen im Röntgeninstitut der Universität Frankfurt wurde ebenfalls radioaktiver Phosphor benutzt. Es wurden 200 μ C

(1/50 der bei Polyzythaemia vera üblichen Dosis) in Form des radioaktiven Salzes NaHPO_4 in steriler physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert. Auch diese Dosis liegt noch weit unter der hämatologisch wirksamen. Die Messungen wurden am liegenden Patienten mit einem Geiger-Müller-Zählrohr durchgeführt. Es handelte sich um β -Zählrohr der Firma Siemens-Reiniger. Der Geiger-Müller-Zähler war mit einem automatischen Zählwerk armiert. Der Fensterdurchmesser betrug 21 mm. Zu Beginn der Versuche wurde eine Eichkurve für β -Zählrohr angefertigt. Damit wurde der günstigste Meßbereich ermittelt. Er lag bei diesem Zählrohr bei 1,250 kV. Zu jeder Messung wurde das Zählrohr in einen gefensterten Holztubus gesetzt, um eine Berührung des Zählfensters mit der Haut zu verhindern.

Auf diese Weise ergab sich ein annähernd konstanter Meßabstand von 3 mm. P^{32} hat eine Halbwertszeit von 14,3 Tagen und ist ein reiner Betastrahler mit einer maximalen Gewebsreichweite von 8 mm (BRAUER, KOPF, WITTEN, BERMAN und CAVE, 1960).

2–3 Stunden und 3 Tage nach der Injektion vom P^{32} wurden über der betreffenden Hautveränderung die Impulszahlen gemessen. Das gleiche geschah über einer symmetrischen kontralateralen Hautstelle. Gleichzeitig wurde der Nullwert ermittelt, der die natürlicher Weise vorkommende Strahlung registriert.

Die Messungen über der kontralateralen gesunden Hautstelle wurden durchgeführt, um bei beiden Messungen möglichst gleiche Verhältnisse zu schaffen. Unterschiede in der Dicke des subcutanen Fettgewebes, in der Gefäßversorgung, im Knochenbau können das Ergebnis beeinflussen.

Getestet wurden bei 4 Patienten mit lymphogener und hämatogener Metastasierung insgesamt 23 Hautmetastasen. Es wurden über jeder Hautveränderung und über der kontralateralen Hautstelle jeweils 5 Messungen durchgeführt, indem fünfmal die Impulszahl für 1 Minute abgestoppt wurde. In der gleichen Weise wurde der Nulleffekt ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Als Vergleichswert wurde der sogenannte Speicherkoeffizient gewählt, weil er in der Literatur allgemein üblich ist und somit bessere Vergleichsmöglichkeiten bietet. Er wird ermittelt, indem man von den errechneten Durchschnittswerten jeweils den Nulleffekt abzieht und die beiden erhaltenen Werte so durcheinander dividiert, daß der errechnete Wert für die unveränderte Hautstelle in den Nenner zu stehen kommt.

$$Q = \frac{\text{Durchschnittswert (für Tumor)} - \text{Nulleffekt.}}{\text{Durchschnittswert (kollaterale Hautstelle)} - \text{Nulleffekt.}}$$

Die Speicherkoeffizienten schwanken, von Ausnahmen abgesehen, für die Messungen für 2–3 Stunden nach Injektion um 1,40. Bei den zwei erwähnten Ausnahmen handelt es sich um große indolente Lymphknotenmetastasen. Die darüberliegende Haut zeigte eine intensive Strahlenreaktion. Epitheldefekte lagen aber noch nicht vor.

Tabelle 3

Tumor	SCHUMACHER SCHWARZ	BAUER STEPHEN	BAUER u. a.	HERZBERG	MARCUS ROTLATT	MARINELLI GOLDSCHMIDT	Eigen Ergebnisse
Verrucca seb.	7,0—10,7	1,0	0,8—1,1				1,04—1,22
Keratoma sen.	3,9—4,5		1—1,1				1,25
Pigmentnaevus		1,0	1,08				0,9—1,26
Sen. Atrophie							1,07
Mel. circ. praec.	4,0—4,9		1—1,3				1,91
Basalz. — Ca		0,88—1,75	1,67				0,88—1,35
Spindelz. — Ca		1,05—1,75					0,88—1,35
Mal. Melanom	1,0—1,1	2,5—3,85	1,87	3—5,6	2—4	2	1,73

Tabelle 4

Speicherung vom P³² in Hautmetastasen des malignen Melanoms.

Name	Alter	Lokalisation	Größe Ø	Behandlung	Speicherungskoeffizient n. 2—3 Std.	n. 3 Tagen
E. E. ♀	38	re. Leiste*	30 mm	2000 r	9,5	6,75
W. K. ♂	46	Oberschkl.	2 mm	2000 r	1,81	1,87
		„	3 mm	2000 r	1,76	2,04
		„	2 mm	2000 r	1,14	1,45
		Unterschkl.	2 mm	2000 r	1,19	1,34
		„	3 mm	2000 r	1,30	1,25
		„	2 mm	2000 r	1,47	1,43
		„	5 mm		1,37	1,35
H. B. ♀	60	Unterschkl.*	25 mm	4000 r	3,60	4,99
		Oberschkl.	6 mm		1,38	2,18
		Beh. Kopf*	7 mm	3500 r	1,31	1,17
		Beh. Kopf*	4 mm	3600 r	1,22	1,00
		Li. neb. BWK 12	5 mm	3500 r	1,72	1,79
		„ „ „			1,48	1,24
		Oberschkl.	4 mm			1,58
W. H. ♂	34	r. Rippenbg.	10 mm		1,31	1,17
		li. Leiste	20 mm		1,53	2,03
		li. Leiste	20 mm	4000 r	1,82	
		li. Schulter	5 mm		1,22	1,00
		Brust	5 mm		1,51	1,58
		Brust	5 mm		1,18	
		Nacken	3 mm		1,18	
		Brust	6 mm			1,46

Tabelle 5

Speicherung von radioaktivem Phosphor bei pigmentierten und nicht pigmentierten Hauttumoren.

Veränderung	Größe Ø	Lokalisation	Therapie	Speicherung	
				2–3 Std.	3 Tage
Pigmentnaev.	4 mm	vord. Achself.		+26,1%	
„	4 mm	vord. Achself.		+ 8,4%	
„	25 mm	re. Schulter		+ 9,7%	+29,2%
„	3 mm	Sternum		- 5,5%	+ 5,9%
„	2 mm	Oberschenkel		+13,3%	+36,8%
„	3 mm	Wange		+ 3,6%	- 3,8%
Pigmn. entz.	30 mm	Wade		+ 5,4%	+45,5%
Pigmentnaev.	4 mm	Schulterblatt		- 9,6%	+29,7%
Verrucca seb.	6 mm	Schläfe		+ 4,0%	+13,7%
„	10 mm	Beh. Kopf		+22,5%	+ 8,3%
Keratoma sen.	3 mm	Rippenbogen		+25,8%	+16,6%
Sen. Angiom	4 mm	Sternum		+ 7,3%	- 2,0%
„	2 mm	Abdomen		+ 2,7%	- 6,8%
Verrucca simp.	5 mm	Lende		+ 0,7%	+ 5,2%
„	4 mm	Lende		+ 9,4%	+13,1%
„	3 mm	Unterarm		-10,8%	-12 %
Epheliden	2 mm	Unterarm		-17,8%	- 8,6%
Hautcarcinom	10 mm	Schläfe	8000 r	+35,1%	+14,8%
„	3 mm	Ohrmuschel	2500 r	-12,3%	-14,3%
Senile Atroph.		Unterarm		+ 7,8%	- 8,9%
Mel. cir. Pr.	30 mm	Schläfe	2000 r	+91,0%	+66,6%
Mal. Mel.	2 mm	Unterlippe	1500 r	+73,0%	+ 8,0%

Die 3 anderen in Tabelle 4 mit Kreuzen versehenen Hautmetastasen zeigten eine Strahlenreaktion geringeren Grades. Die beiden hohen Speicherkoeffizienten werden einmal durch die Größe der Metastasen, die entzündlichen Veränderungen und die relativ oberflächliche Lage erklärt.

Nach 3 Tagen war in der Regel die Basisaktivität der Haut um 50 % abgesunken. Die Speicherkoeffizienten aber blieben im Durchschnitt mit 1,46 gleich. Dies ist ein Indiz dafür, daß der Tumor auch noch nach drei Tagen noch relativ 46 % mehr P^{32} speichert. Ob der leichte Anstieg gegenüber dem Durchschnittswert von 1,0 zu verwerten ist, ist zweifelhaft, denn eine Reihe von Fehlerquellen beeinträchtigen das Meßergebnis.

Ein grundsätzlicher und unvermeidlicher Fehler ist in der natürlichen Schwankung der Zerfallsrate des radioaktiven Phosphors begründet. Sie beträgt nach DONN und Mc TIGUE (1957) $\pm 7\%$. Dazu kommt der Fehler, der durch leichte Verschiebung des Zählrohrs während der Messung verursacht werden kann. Bei den hier durchgeführten Messungen ergab sich eine Schwankungsbreite von ungefähr ± 10 bis 12% .

Der Durchschnitt aller Melanometastasen liegt damit über der von BRAUER, KOPF, WITTEN, BERMAN und CAVE (1960) für maligne Melanome der Haut angegebenen Significanzgrenze von 1,3.

In Tabelle 5 sind diejenigen Hautveränderungen aufgeführt, die in der Differentialdiagnose eine Rolle spielen können. Die Speicherung wurde in dieser Tabelle in Prozent angegeben. Eine *Umrechnung auf den Speichungskoeffizienten Q* ist aber jeder Zeit leicht möglich. (Durchschnittliche Tumorspeicherung-Nulleffekt = D_1 , Durchschnittliche Speicherung über kollateraler Haut - Nulleffekt = D_2).

$$Q = \frac{D_1}{D_2} \cdot \frac{(D_1 - D_2)}{D_2} \cdot 100 = \% \\ (Q - 1) \cdot 100 = \%$$

Beträgt z. B. die Speicherung gegenüber der gesunden kontralateralen Hautstelle + 13,5 %, so beträgt der Speichungskoeffizient 1,135, bei einem Wert von - 13,5 heißt der Koeffizient entsprechend 0,865.

Es ergaben sich für 8 Pigmentnaevi Verhältniszahlen von 0,90 - 1,26, für 2 senile Aniome solche von 1,02 - 1,07, für Verrucae seborrhoeae solche von 1,04 - 1,22, für ein Keratoma senile 1,25, für Altersflecke auf senil atrophischer Landmannshaut 1,07, für Epheliden 0,83, für Hautcarcinome 0,88 - 1,35, für eine Melanosis circumscripta praecancerosa mit beginnender maligner Umwandlung 1,91. Für ein malignes Melanom der Unterlippe wurde ein Wert von 1,73 gefunden.

Die gefundenen Werte befinden sich in guter Übereinstimmung mit den von STEPHAN und BAUER (1955) und BRAUER, KOPF, WITTEN und CAVE (1960) angegebenen Werten (siehe Tabelle 3). Lediglich die Werte von SCHUMACHER und SCHWARZ fallen wegen ihrer Höhe auf. SCHUMACHER, SCHWARZ und WEISE (1960) sind trotz weitgehender Übereinstimmung mit Meßergebnissen anderer Autoren der Ansicht, daß wegen selten auftretender Versager der P^{32} -Test ein unzuverlässiges Verfahren darstelle. Die Autoren verzeichneten unter 15 malignen Melanomen einen Versager, dessen Q-Wert nur 1 betrug. Die Autoren erhielten auch sehr hohe Q-Werte für Verrucae seborrhoeae mit einem Durchschnitt von 3,4.

Wir möchten uns daher auf Grund der obigen Ergebnisse der Mehrzahl der mit der Methode der Diagnose mit radioaktivem Phosphor vertrauten Autoren anschließen und den Test mit P^{32} für ein brauchbares Routineverfahren in der Differentialdiagnose des malignen Melanoms halten. Die Methode ist, wie oben bereits ausgeführt wurde, nicht frei von Fehlern, aber wenn die Ergebnisse im Zusammenhang mit dem klinischen Befund gewertet werden, dürfte das Verfahren in der Mehrzahl der Fälle von großer Bedeutung sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn es sich um die Frage handelt, ob ein bloß entzündlich veränderter Pigmentnaevus vorliegt, oder ob es sich um ein beginnendes malignes Melanom handelt.

Das Verfahren gewinnt dann erst seine volle Bedeutung, wenn der Therapeut auf dem Standpunkt steht, daß Probeexcisionen obsolet sind.

LAZAROW und IKONOPISOV (1960) haben den P^{32} -Test dazu benutzt, die subklinische Infiltration der Haut durch ein malignes Melanom festzustellen. Damit ist es sowohl dem Chirurgen wie dem Strahlentherapeuten möglich, eine gezielte Therapie zu betreiben.

Entzündliche Veränderungen allein vermögen eine vermehrt Speicherung bis zu 40 % zu verursachen. Bei reinen Entzündungen werden aber kaum die in der Literatur für das maligne Melanom angegebene Speicherkoeffizienten erreicht. Wir selbst konnten bei einem entzündlich veränderten Naevus von Fünfmärstückgröße erst nach 3 Tagen eine Speicherung von 45 % nachweisen.

DONN und Mc TIGUE (1957) geben den Significanz-Speicherkoeffizienten beim malignen Melanom des Auges mit 1,3 nach 1 Stunde an, wobei 500 μC i. v. appliziert wurden. Da am Auge besondere Verhältnisse vorliegen, läßt sich diese Erkenntnis nicht ohne weiteres auf das maligne Melanom der Haut übertragen.

Die Diagnose des malignen Melanoms des Auges mit Hilfe des radioaktiven Phosphors ist mit größeren Fehlern behaftet, weil Melanome der Netz- und Aderhaut bei ungünstigem Sitz wegen der geringen Reichweite der β -Strahlung des P^{32} im Gewebe nicht mehr mit dem Zählrohr erfaßt werden können. SNODGRASS, LENIHAN, PRIMOSE (1954) fanden bei 4 Melanomen des Auges und 4 gesunden Patienten keinen signifikanten Unterschied der P^{32} -Speicherung. Dagegen fanden DONN und Mc TIGUE bei 40 Fällen mit Verdacht auf malignes Melanom des Auges folgende Werte:

- a) Es kamen keine falsch positiven Werte vor bei 34 Augen mit Verdacht auf malignes Melanom. 17 Fälle zeigten einen positiven Ausfall des Testes, alle 17 Fälle konnten nach der Enucleation histologisch bestätigt werden.
- b) Es fand sich ein bewiesenes falsch negatives Ergebnis.
- c) 5 Fälle waren für den Geiger-Zähler unerreichbar und gaben daher negative Testergebnisse

Die Autoren messen daher dem P^{32} -Test größte klinische Bedeutung bei.

Zur Beurteilung des Serumeiweißbildes von Kranken mit malignem Melanom untersuchten LEINBROCK und REINHARDS (1957) einige Sera von Melanomträgern mit solitären oder mehreren Melanomen an verschiedenen Körperstellen. Es konnten dabei nur ganz geringe Abweichungen der Proteinfractionen von der Norm festgestellt werden. Die Methode kann für die Diagnostik daher nicht verwendet werden.

Eine weitere Methode, die keine Excision erforderlich macht, wurde von MELCZER und KISS (1958) angegeben. MELCZER hat die Polarisationswiderstände von mehr als 400 epithelialen Hautgeschwülsten und von 1200 epitheliomähnlichen Akanthomen (Keratoakanthom, Verrucae vulgares, Condylomata acuminata, Mollusca contagiosa, Cornua cutanea, Achrochordon, Papillomata cutis et mucosae oris, Tuberculosis verrucosa cutis) untersucht. Für Naevi wurden nie Werte über 4 mV, gemessen. Ein persistierendes juveniles Melanom zeigte eine Polarisationsminderung von 8 mV, bei 14 Fällen von ma-

lignem Melanom zeigten sich zu Beginn Werte von 15–20 mV. Falls das maligne Melanom das von MELCZER gefundene signifikante elektrophysiologische Verhalten zeigen sollte, wäre damit eine gute Methode zur Objektivierung des Verdachtes auf ein malignes Melanom gegeben.

Die in letzter Zeit von FITZPATRICK und LERNER eingeführte Inkubationsmethode mit radioaktivem Tyrosin, welche die Möglichkeit der Autoradiographie beinhaltet, bedeutet gegenüber der Inkubation mit nicht markiertem Tyrosin auch insofern einen Fortschritt, als noch Gewebstücke bis zu 100 μ in bezug auf die Tyrosinaseaktivität zu beurteilen sind (HERZBERG, 1956).

Das in einem Mörser in der Kälte zerkleinerte Gewebe wird auf einen Objektträger ausgestrichen und mit 70 % Alkohol sofort fixiert.

Mit dieser Fixierung wird das Cytochromsystem gehemmt, die Tyrosinase dagegen nicht inaktiviert. Es folgt Inkubation für 6 Stunden in dem C^{14} -markierten Tyrosin bei einer Temperatur von 37° C. Danach wird das Präparat 8 Stunden in fließendem Wasser gewaschen, getrocknet und die Menge des neugebildeten radioaktiven Melanins gemessen. Da dieses wasserunlöslich ist, das radioaktive Tyrosin jedoch gut wasserlöslich, gelingt die Trennung beider Substanzen vollständig. Die Menge des radioaktiven Tyrosins ist direkt proportional der Tyrosinaseaktivität im untersuchten Gewebstück. Die Methode liefert zuverlässige Ergebnisse, ist aber mit den Nachteilen der Probeexcision eines, wenn auch nur sehr kleinen Gewebstückes, behaftet.

Klinik des malignen Melanoms im engeren Sinne.

Im Universitätsröntgeninstitut in Frankfurt hatten wir Gelegenheit, das Patientengut der Melanomfälle aus den Jahren 1930–1959 statistisch zu untersuchen. Im obigen Zeitraum waren insgesamt 360 Personen, die an malignem Melanom erkrankt waren, behandelt worden.

Darunter waren 170 Männer (46,4 %) und 190 Frauen (53,6 %). Danach erkrankten 7,2 % mehr Frauen als Männer. Dieser Unterschied ist auffallend. Vielleicht ist es darauf zurückzuführen, daß im 2. Weltkrieg mehr Männer als Frauen eines gewaltsamen Todes gestorben sind.

Autoren mit einem größeren Zahlenmaterial haben eine gleiche Erkrankungsrate für Männer und Frauen gefunden (PACK, 1953–1190 Fälle).

WHITE (1959) zieht daraus den Schluß, daß das gleiche Vorkommen bei beiden Geschlechtern einen grundlegenden Einfluß der Geschlechtshormone ausschließt bei der Genese des malignen Melanoms. Die Geschlechtshormone beeinflussen nach WHITE nur die Metastasen. Aus der Tabelle 6: Altersverteilung und Lokalisation des malignen Melanoms – ergibt sich folgende Zusammenstellung:

Tabelle 6

Beziehungen der Erkrankung an Melanom zum Alter

	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-
♀+♂	2,22%	5,28%	10,3%	15,8%	17,2%	19,4%	18,0%	10,3%	1,39%
♀	2,1%	5,2%	8,9%	17,9%	13,1%	20,0%	17,4%	13,7%	1,6%
♂	2,3%	5,3%	11,8%	13,5%	22,4%	18,8%	18,2%	6,5%	1,1%

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 48,1 Jahren.

Die in der Tabelle 7 in Klammer gesetzten Zahlen geben die erkrankten Frauen, die anderen die erkrankten Männer an.

Es ergibt sich ein ständiger Anstieg der Erkrankungsrate mit zunehmendem Alter, wobei der Gipfel zwischen dem 51.-60. Lebensjahr liegt. Aber auch im 7. Dezennium ist die Erkrankungsrate noch sehr hoch, um im 8. Dezennium um 50 % zu fallen. Erkrankungen nach dem 80. Lebensjahr waren mit 1,39 % relativ selten.

Die Erkrankungsraten für die Geschlechter getrennt lauten für Frauen:

0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81+
2,1%	5,2%	8,9%	17,9%	13,1%	20,0%	17,4%	13,7%	1,6%

Die Erkrankungsraten für Männer lauten:

0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81+
2,3%	5,3%	11,8%	13,5%	22,4%	18,8%	18,2%	6,5%	1,1%

Während bei Männern der Gipfel der Erkrankungsrate zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegt, fällt auf, daß bei Frauen im gleichen Zeitraum die Erkrankungsrate über dem vorhergehenden Jahrzehnt leicht abfällt (um 9,8 %), um im folgenden Dezennium um 6,9 % anzusteigen.

Ob aber daraus gefolgert werden kann, daß die Frauen im Klimakterium weniger melanomgefährdet sind als in der Menopause, muß offen bleiben.

Während WHITE (1959) bei Männern einen kontinuierlichen Anstieg der Erkrankungsrate mit einem Gipfel im 6. Lebensjahrzehnt gefunden hat, findet sich bei Frauen im Alter von 41-50 Jahren eine um 3,9 % höhere Erkrankungsrate als im 6. Lebensjahrzehnt, in dem die Frauen im allgemeinen die Menopause erreicht haben.

Auch CLARK und Mc DONALD geben den Gipfel der Erkrankungen bei der Frau mit 23,2 % in der Zeit vom 40.-49. Lebensjahr an. Damit liegt er in der Zeit des Klimakteriums.

In Tabelle 7 wurden die Beziehungen zwischen Alter und Lokalisation der Tumoren untersucht. Das Auge ist dasjenige Organ, das am relativ häufigsten von einem malignen Melanom befallen wird. Die einzelnen Daten können der Tabelle entnommen werden.

In Tabelle 8 werden die eigenen Ergebnisse mit den statistisch bedeutsamen Arbeiten aus der Literatur verglichen.

Tabelle 7

	0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80	81—
Behaarter Kopf	1	1	4		2 (2)		1 (1)	1 (1)	
Stirn							1 (2)		16/4,45°/o
Schläfe			1 (1)	(1)		2 (3)			4/1,11°/o
Wange		1	1 (1)		1 (4)	2 (3)	5 (4)	(3)	16/4,45°/o
Nase				1 (2)	1	1 (3)	(1)	(5)	29/8,05°/o
Kinn				(1)	1	(1)		(2)	7/1,94°/o
25,8°/o									3/0,83°/o
Lippe			2 (1)				1		4/1,11°/o
Lid			1	(2)	1	4 (1)		1 (1)	11/3,3°/o
Ohr							1 (1)	(1)	3/0,83°/o
Hals									11/3,3°/o
3,3°/o									3/0,83°/o
Brust	1	2	1 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (5)	2 (3)	1 (1)	11/3,3°/o
Bauch			1 (1)	1 (2)	4 (1)	1 (1)			25/6,95°/o
101		(1)	1 (1)	1 (2)	1 (4)	1 (1)			20/5,5°/o
Rücken		3 (4)	1 (1)	7 (3)	9 (4)	5 (3)	3 (6)	(3)	56/15,5°/o
28,2°/o	1 (2)	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)			8/2,22°/o
Oberarm		(2)							5/1,39°/o
Unterarm	(1)				1	(2)	1 (3)	1	8/2,22°/o
Arme									8/2,22°/o
29			1		1	1 (2)	1 (1)	(1)	26/7,25°/o
Axilla				1 (1)	1		1 (1)	(2)	30/8,35°/o
Oberschenkel		1 (1)	1	1 (3)	4 (3)	3 (4)			28/7,8°/o
Unterschenkel		(1)	2 (3)	3 (8)	2 (3)	5 (3)	3 (5)	1 (1)	34/9,45°/o
84				2 (2)	5 (1)	2 (2)		(4)	1/0,28°/o
Fuß			2 (4)	2 (4)	2 (1)	1 (5)	3 (3)		1/0,28°/o
23,3°/o	1 (1)	1	2 (1)	4	2				1/0,28°/o
Auge			(1)				1		1/0,28°/o
Abdomen									1/0,28°/o
Rachenraum							(1)		1/0,28°/o
Uterus			(1)						1/0,28°/o
Anus									3/0,83°/o
Unbekannter Primärtumor						(1)	1 (1)	1	1/0,28°/o
Äuß. Genitale									
	8/2,22°/o	19/5,28°/o	37/10,3°/o	57/15,8°/o	62/17,2°/o	70/19,4°/o	65/18,0°/o	37/10,3°/o	360/100°/o

Tabelle 8

	PACK 1190	ALLAN 934	Eigene 360	CLARK 349	Mc DONALD 245
Kopf und Hals	21,1	23,0	29,1	18,6	26,5
Augen	4,7	23,0	9,45	18,6	26,5
Schleimhaut des Kopfes	1,8	2,8	0,28		
Rumpf	24,2	24,4	28,5	18,6	26,5
Obere Extr.	12,7	12,3	8,1	11,8	16,7
Untere Extr.	27,3	29,7	23,3	21,2	30,3
Genitalien	3,1	4,0	0,6		
Anus, Rektum	1,6	2,1	0,3	3,4	
Unbekannt	2,4	2,4	0,8	7,7	

Kopf und Hals zeigen Befallsraten von 18,6 (CLARK) bis 29,1 % (eigene). Das Auge ist darum das relativ am häufigsten betroffene Organ. Der Rumpf ist mit einer Beteiligung von höchstens 28,4 % am relativ spärlichsten im Verhältnis zu seiner Oberfläche betroffen. Die unteren Extremitäten sind doppelt bis dreimal so stark betroffen wie die oberen. Die sonstigen Lokalisationsstellen sind wegen der geringen Zahlen nur schwer miteinander zu vergleichen.

VERLAUF.

Während viele Autoren das maligne Melanom für eines der bösartigsten der malignen Geschwülste überhaupt halten, kommt White zu der Feststellung, daß bei den guten Ergebnissen der chirurgischen Behandlung die Prognose besser zu stellen ist, als beim Magen- und Darm-, sowie beim Lungencarcinom, für die die Fünfjahresheilungsrate kleiner als 10 % ist.

Die Behandlung sollte dem Spezialisten vorbehalten bleiben, weil jede falsche, d. h. unzureichende Behandlung oft mit dem Tode bezahlt werden muß.

Das maligne Melanom ist hauptsächlich wegen seiner raschen Metastasierung gefürchtet. Bei der autoptischen Untersuchung von 1300 Melanomkranken auf Metastasen von SELBY, SHERMAN und PACK (1956) ergab sich folgende topographische Verteilung:

Gehirn 38 %
 Herz 44 %,
 Lungen 68 %,
 Leber 62 %,
 Gallenblase 35 %,
 Milz 29 % der Fälle.

Im platten Knochen ist das Vorkommen häufiger (Rippen, Schädel, Becken) als in den Röhrenknochen. Etwas weniger als die Hälfte der Fälle zeigte eine Beteiligung der Weichteile. In 15 Fällen kam es zu pathologischen Spontanfrakturen.

DENKEWALTER und KLASSEN (1957) beschreiben einen Fall von Mitralklappenstenose, der sich bei der Thoracotomie zur Beseitigung des Mitralklappenfehlers als Metastase eines malignen Melanoms erwies. Der Primärtumor war unbekannt. Die intravitale Diagnose einer Tumormetastase im Herzen dürfte auch bei Vorliegen von EKG-Symptomen (auriculärer Block, Adam-Stokes-Syndrom) äußerst schwierig sein. Differentialdiagnostisch muß aber auch einmal an eine Metastase gedacht werden (DENKEWALTER und KLASSEN).

Spontanremissionen beim malignen Melanom sind außerordentlich selten. Ein solcher Fall wurde vom SUMMER (1953) mitgeteilt. LOUIS PELNER (1960) hat aus der Literatur 12 Fälle von malignem Melanom zusammengestellt, die während einer interkurrenten akuten Entzündung eine teilweise oder völlige Remission durchgemacht haben. Die 12 Patienten wurden 8–25 Jahre beobachtet, ohne daß ein Rezidiv auftrat. Hauptsächlich kamen Remissionen beim Erysipel, bei Tuberkulose und bei Windpocken vor. PELNER hält den stimulierenden Effekt der Toxine auf das Properdinsystem und das Reticuloendotheliale-System für die Ursache der Remissionen. Im Tierversuch haben HERBUT und KRAEMER nachweisen können, daß nach Ganzkörperbestrahlung von Ratten eine Implantation von heterologen Krebsgewebe in weit höherem Maße erfolgreich war, als bei normalen Kontrolltieren (HERBUT und KRAEMER, 1956). Infolge der Ganzkörperbestrahlung wurde bei den Versuchstieren Properdin vermindert gefunden. Einen Fall von Spontanremission berichten auch VÖGLER, PERUE und WILKINS jr. (1958).

Über lange Verlaufszeiten berichten HERZBERG (1956) 11 Jahre, SCHIRREN (1953) 13 Jahre, FROBOESE (ref. bei HERZBERG, 1956) 25 Jahre und MIESCHER (ref. bei HERZBERG) 32 Jahre.

Über protrahierte Verlaufsformen bei juvenilem Melanom berichtete auch SHANIN (1957). Er beobachtete 6 Kinder, 4 Mädchen und 2 Knaben im Alter von 1–12 Jahren. Alle waren an Melanom erkrankt, bei allen wurde primär der Tumor entfernt, und in 3 Fällen wurden auch Metastasen entfernt. 4 Kinder lebten noch nach 6 Jahren und 1 Kind noch nach 21 Jahren.

Es muß aber hier berücksichtigt werden, daß das juvenile Melanom nicht dem malignen Melanom gleichgesetzt werden kann. Von mehreren Autoren wird es als Sonderform des Naevuszellnaevus angesehen, weil den Zellen die typischen Zeichen der Malignität fehlen (ALLAN und SPITZ, GREITHER und TRITSCH).

Die Neigung zur malignen Entartung ist jedoch zweifellos vorhanden.

Protrahierte Verläufe sind immer eine Ausnahme. An Untersuchungen am Krankengut des Universitätsröntgeninstitutes in Frankfurt an 360 Patienten mit malignem Melanom konnte bei operativer Therapie und zusätzlicher Bestrahlung bei Vorliegen von Metastasen ermittelt werden, daß die durchschnittliche Lebenserwartung 10 Monate betrug, bei reiner Strahlentherapie betrug sie 14 Monate. Spätmetastasierungen werden gelegentlich beim malignen Melanom des Auges beobachtet.

Operative Therapie des malignen Melanoms.

Die meisten amerikanischen Autoren, die sich mit der Therapie des malignen Melanoms beschäftigen, halten die chirurgische Therapie für die beste. Eine Strahlenbehandlung wird teilweise sogar als Kunstfehler angesehen (GAGE, 1951). In der Tabelle 9 sind die bedeutendsten Arbeiten nach Erscheinungsjahr, Anzahl der Fälle und den 5-Jahresheilungen zusammengestellt.

Tabelle 9

Die Ergebnisse der operativen Therapie des m. M.

Autor	Jahr	Anzahl d. Fälle	5-Jahresheilungen o. Met.	m. Met.	Allgem. Durchschnitt	
DALAND	1959	170	71%	26%	52,3%	
VOGLER u. a.	1958	253			41%	
WHITE	1959	871			♂ 23%	♀ 34%
WILKINS	1958	145			38%	
LANE u. a.	1958	117	60%	10%	34,3%	
JOHNSON	1957	106			29%	
OLSEN	1957	73			21,4%	
BRANDT	1956	112			20,5%	
LUND u. IHNEN	1955	93			26%	
CONWAY u. JEROME	1954	154			17,4%	
PACK u. a.	1953	1190	40,5%	14,1%	♂ 15,6%	♀ 27,4%
ALLAN u. SPITZ	1953	314			♂ 13,3%	♀ 26,2%
WRIGHT	1953	132			41%	
MEYER u. GUMPORT	1953	105			41,5%	
ACKERMANN	1948	75			38%	

Die 5-Jahresheilungsergebnisse schwanken in weiten Grenzen von nur 13,6 % für Männer bei ALLAN und SPITZ bis zu 52,3 % für beide Geschlechter zusammen (DALAND). Diese Ergebnisse gelten für ein nicht ausgewähltes Krankengut. Werden die leichteren Krankheitsfälle, bei denen noch klinisch keine Metastasen vorliegen, ausgewählt, so vermag die operative Therapie noch mehr zu leisten. Das beweisen die Ergebnisse von LANE, LATTES und MALM (60 %) und DALAN (71 %).

Man kann folgende operative Methoden unterscheiden:

1. Die dreidimensionale Entfernung des Tumors mit weitem Randabstand und Ausräumung des subcutanen Fettgewebes unter Mitnahme der Fascie. Diese Methode kann noch mit der sogenannten prophylaktischen Exstirpation der regionären Lymphknoten kombiniert werden. Kann die Wunde nicht primär verschlossen werden, so wird der Defekt plastisch gedeckt.
2. Eine radikalere Methode ist die sogenannte „en block“-Resektion des Tumors, der abführenden Lymphwege und des regionären Lymphabflußgebietes. Diese Methode wird vorwiegend bei Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen ausgeführt.
3. Da auch diese Methode bei Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen unzureichende Ergebnisse lieferte, wurde von BOWERS die sogenannte Quartectomie in die operative Behandlung eingeführt.

BOWERS (1949) verlangt, daß bei einer Radikaloperation der Tumor mit seinen lymphatischen Abflußwegen und den regionären Lymphknoten entfernt werden soll, ohne daß irgendeine Manipulation am Tumor selbst, an den Lymphknoten oder am Gefäßstamm erfolgt. Die Amputation, bzw. die Quartectomie (interthorascapulare Armamputation bzw. Hemipelvektomie) entspricht dieser Auffassung einer Radikaloperation. Der Autor hat aber noch nicht genügend Patienten nach seiner Methode behandelt, um ein endgültiges Urteil darüber abgeben zu können.

Auf Grund einer Beobachtung vom WIGBY und METZ (1939) versuchten SHIMKIN BOLDREY, KELLY BIERMAN, ORTEGA und NAFFZIGER (1952) einen therapeutischen Effekt mit der Hypophysektomie zu erzielen. WIGBY und METZ hatten eine Regression von subcutanen und visceralen Metastasen mit Bestrahlung der Hypophyse erreicht. Der von SHIMKIN u. a. behandelte Patient verstarb an pluriglandulärer Insuffizienz; das progressive Wachstum der Melanometastasen konnte nicht beeinflußt werden.

PACK und SCHARNAGEL (1951) berichten über den erfolglosen Versuch, mit einer bilateralen Adrenalektomie in 2 Fällen einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Die chirurgische Behandlung allein vermag die Ergebnisse, die unter den optimalen Bedingungen der Frühdiagnose und Radikaloperation erreicht werden, nicht über ein gewisses Maß hinaus zu steigern – DALAND 70,5 % 5-Jahresheilungen. Für die Prognose ist es nach Untersuchungen von LANE, LATTES und MALM von entscheidender Bedeutung, daß die sogenannte prophylaktische Lymphknotenexstirpation durchgeführt wird. Mikrometastasen wurden in 42 % der prophylaktisch exstirpierten Lymphknoten gefunden. Der für die operative Therapie bemerkenswert günstigen Rate von 60 % 5-Jahresheilungen in diesen Fällen steht eine schlechte Prognose von 10 % für diejenigen Fälle gegenüber, deren Lymphknotenmetastasen klinisch evident waren und ebenfalls entfernt wurden. Auch MC CUNE (1949) fand in 58 % der prophylaktisch entfernten Lymphknoten Metastasen. Auch hier war die Prognose recht günstig.

Wie LANE, LATTES und MALM weiter nachgewiesen haben, hängt die Prognose auch entscheidend von der Größe des Primärtumors ab. Sie fanden, von einigen Ausnahmen abgesehen, daß maligne Melanom von einem geringeren Durchmesser als 2 cm eine 5-Jahresheilungsrate von 61 % haben, während für größere Tumoren die Heilungsrate 16 % betrug. Auch FOCKS, GERENDE und ZIMMERMANN (1955) haben bei 210 Tumoren des Auges festgestellt, daß Patienten mit Tumoren, die größer als 1300 mm³ (Mittelwert) waren, eine wesentlich schlechtere Prognose hatten als Patienten mit kleineren Tumoren.

KLARK (1952) verneint den Wert der prophylaktischen Lymphknotenexstirpation. Er steht damit im Gegensatz zur Mehrzahl der mit dem Melanom befaßten Chirurgen.

Operation und Chemotherapie.

Da gerade bei dieser unzureichenden operativen Therapie außerordentlich rasch verlaufende generalisierte Metastasierungen auftreten, (STEHLIN, CLARK und WHITE, 1959) haben die Autoren RYAN, KREMENTZ und CREECH jr. (1959) versucht, besonders geartete Fälle von isolierter lymphogener Metastasierung mittels der sogenannten Perfusions-Technik, z. T. in Kombination mit chirurgischer Behandlung zu heilen. Es wurden dabei große Dosen eines Zytostatikums unter hohem arteriellen Sauerstoffpartialdruck durch die vom allgemeinen Körperkreislauf getrennte Extremität oder Körperregion mittels eines extrakorporalen Kreislaufes gespült. 2 Pumpen und ein kleiner Oxygenator sorgen für die Aufrechterhaltung der Blutzirkulation. Das Verfahren bietet den Vorteil, daß für den Gesamtkörper letale Dosen eines Cytostatikums auf dem Blutwege an den Tumor herangebracht werden, ohne dem Gesamtkörper wesentlich zu schaden. Nach der Perfusion wird das Cytostatikum wieder ausgewaschen. Ryan und andere haben mit dieser Methode 29 Patienten palliativ behandelt. In 7 Fällen erreichten sie Remissionen, 15 Fälle konnten in ein stationäres Stadium überführt werden. Als Cytostatikum verwendeten sie PAM (phenylalanin-nitrogen-mustard) und Thio-Tepa = TSPA (Triethylthiophosphoramid).

Die Autoren haben folgendes kombiniertes Verfahren empfohlen:

1. Excision zur histologischen Diagnose,
2. Perfusion mit PAM und TSPA,
3. Operation weit im Gesunden.

Chemotherapie.

Grundlage der oben angegebenen Kombination von Chemotherapie und Operation waren eine Reihe von Veröffentlichungen, die sich mit cytostatisch wirksamen Substanzen beim malignen Melanom beschäftigten. Maligne Melanome sind nicht so empfindlich für Chemotherapeuten wie die Leukaemien, der Morbus Hodgkin, das Lympho-

sarkom oder das multiple Myelom (SAMPEY, 1959). SAMPEY hat in einer grundlegenden Arbeit 200 Fälle von malignen Melanom, die mit Derivaten des Stickstofflost, mit Phosphoramiden, mit radioaktiven Isotopen und mit Antibiotika behandelt wurden, zusammengestellt. Zu den Phosphoramiden gehören das Triäthylenphosphoramid (Tepa), das Oxyptentamethylendiethylthiophosphoramid (OPSA). In der Therapie mit radioaktiven Isotopen fanden radioaktiver Phosphor, radioaktives Strontium und radioaktives Jod Verwendung.

Folgende Autoren arbeiten mit folgenden Cytostatika:

HOLLAND und REGELSON – PAM, (1959),
 GUMPORT, WRIGHT und COLOMB – Thio-Tepa, (1958),
 TULLIS – Tepa, (1958),
 KELLY, BIERMAN und SHIMKIN – Monobenzyläther des Hydrochinons, (1957),
 WESTBURY, HUMBLE, NEWTON, SKINNER und PEGG – Degranol (manuomustin-hydrochlorid), (1959),
 DAUDEN – P³², (1952),
 ROSS, KORY und TUCKER – J¹³¹, (1954).

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die bisher mit Chemotherapeutica erzielten Ergebnisse.

Aus Tabelle 10 geht hervor, daß 60 % der klinischen Versuche mit Stickstofflost unternommen wurden.

Tabelle 10 (nach SAMPEY)

Substanzen	Anz. der Fälle	Anz. der Remisse gut	leicht	Zahl der Autoren
Phosphoramide	60	5	9	5
Stickstofflost	58	15	5	12
Isotope	35	12	1	4
Antibiotika	18	2	4	4
Verschiedenes	30	—	14	11

Ein Vergleich der chemotherapeutischen Behandlung mit den anderen Standardbehandlungen ist wegen der geringen Anzahl der Fälle noch nicht möglich. Dauerheilungen werden nur außerordentlich selten beschrieben. Die Chemotherapeutica verlieren sehr rasch an Wirksamkeit und Rezidive sind die Regel.

WESTBURY, HUMBLE, NEWTON, SKINNER und PEGG (1959) haben versucht, in der Therapie einen neuen Weg zu gehen. Es wurde bei einem Fall von generalisiertem malignem Melanom das Cytostatikum Degranol hochdosiert intravenös appliziert. Nach Abschluß der Therapie wurde, um die Knochenmarksdepression zu heben, das dem Patienten vorher entnommene und gelagerte Knochenmark reinfundiert. Der Tod erfolgt an cerebraler Blutung infolge cytotoxischer Markschädigung, obwohl kleinere Inseln reimplantierten Markes wieder angegangen waren.

Die Kombination von gezielter cytostatischer und operativer Therapie steht die unspezifische Tumorthherapie, die auch mit der Operation kombiniert werden kann, gegenüber. Der Effekt der unspezifischen Fiebertherapie mit Bakterientoxinen, die von COLEY inspiriert worden ist, läßt sich am besten bei generalisierter Metastasierung beobachten. Der Autor schlägt vor, mit der Fiebertherapie schon kurz vor oder kurz nach der Operation zu beginnen, um prophylaktisch die Tumormunität des Körpers zu steigern.

Die Tumormunität wird erworben, wenn Tumorzellen im Körper zugrunde gehen und resorbiert werden (PELNER). Auch die von HEROLD (1955) erzielten Erfolge mit Lyssa-Vaccine-Behandlung, die auf Beobachtungen von Pack zurückgeht, und palliativer Natur waren, sind wahrscheinlich auf die Umstimmung durch unspezifische Abwehrvorgänge zurückzuführen.

Strahlentherapie.

Aus einer Reihe von Mitteilungen geht eindeutig hervor, daß die Röntgenbestrahlung in Form der von CHAUL entwickelten Nahbestrahlungstherapie eine wesentliche Verbesserung der Erfolge bei der Melanombekämpfung mit sich bringt. Es hat sich erwiesen, daß der Erfolg ein Dosisproblem ist (CHAUL und WACHSMANN, 1953). Nach CHAUL, der das nach ihm benannte Nahebestrahlungsgerät entwickelt hat, sind die relativ strahlenunempfindlichen Melanome, die jedoch keinesfalls strahlenrefraktär sind, nur mit ungewöhnlich hohen Dosen zu beeinflussen. Der Autor verlangt daher für die Nahbestrahlung der malignen Melanome, daß eine GWHT (Gewebehalbwerttiefe) von mindestens 1 cm erreicht wird.

Die Einzeldosen sollen 400–500 r betragen. Bei tiefgreifenden und voluminösen Geschwülsten können jedoch auch 600–1000 r eingestrahlt werden. Beobachtungspausen legt CHAUL bei stärkeren Hautreaktionen ein. Als Gesamtdosis verlangt CHAUL mindestens 10 000 r pro Feld. Bis zum völligen Tumorschwund können aber 20–30 000 r nötig werden (CHAUL).

CHAUL und WACHSMANN haben folgende durch Nahbestrahlung hervorgerufene Hautreaktionen beschrieben. Bei einzeitiger Verabreichung von 2500 r eine leichte Epitheliolyse, bei 4000 r eine schwere Epitheliolyse, bei 6000 r eine schwere auf das Unterhautzellgewebe übergreifende Nekrose. Die Heilung war aber innerhalb von 100 Tagen abgeschlossen. Auch bei fraktionierter Bestrahlung vollzieht sich der Ablauf der Hautreaktion wellenförmig. Der Rhythmus wird dabei unabhängig von der Höhe der verwendeten Einzel- und Gesamtdosis mit bemerkenswerter Gleichmäßigkeit beibehalten. Während bei niedrigen Gesamtdosen noch 3 Erythemwellen zu beobachten sind, verschmelzen bei höheren Dosen die 2. und 3. Welle. Auch hier heilen sämtliche Veränderungen innerhalb 100 Tagen komplikationslos ab (CHAUL und WACHSMANN).

Im Universitätsröntgeninstitut in Frankfurt wird die Chaoul'sche Nahbestrahlungstherapie beim malignen Melanom angewandt. Es wird

1. der Tumor direkt bestrahlt,
2. die Umgebung tangential mit 200–250 kV,
3. die regionären Lymphknotenstationen (HELLRIEGEL, 1960).

Die von HELLRIEGEL empfohlene Bestrahlungsmethode entspricht sinngemäß dem chirurgischen Eingriff. Es wird nämlich die Vernichtung des Primärtumors (Direktbestrahlung des Tumors), die Beeinflussung des näheren Lymphabflußgebietes (tangentielle Bestrahlung der Tumorgegend) und die Vernichtung der Metastasen in den regionären Lymphknoten (Bestrahlung der regionären Lymphknoten) erreicht. Daß sich diese Methode als richtig und vorteilhaft erwies, werden die später noch zu besprechenden Zahlen der Überlebensrate deutlich zeigen.

„In der 1. Bestrahlungsserie werden 7000–8000 r direkt in den Tumor eingestrahlt bis eine exsudative Dermatitis eingetreten ist. Der Tumor bildet sich dabei meistens schon recht erheblich zurück. Kommt es nach der ersten Bestrahlungsserie zu keiner vollständigen Abheilung, so wird nach etwa 2–3 Monaten eine 2. Serie abgeschlossen, bei der 4000–5000 r eingestrahlt werden sollen. Mit weiteren therapeutischen Maßnahmen wird Zurückhaltung empfohlen, da sich der Tumor nur langsam zurückbildet“ (HELLRIEGEL, 1960).

Zur statistischen Auswertung der 360 Melanomfälle aus dem Krankengut des Universitätsröntgeninstitutes in Frankfurt wurde das Verfahren der gleitenden Statistik angewendet, wie es von BERKSON und GAGE beschrieben wurde. (BERKSON und GAGE, 1950).

Diese Methode bietet gegenüber einer direkten Ermittlung der Rate für die 5-Jahresheilungen, wobei die Patienten der letzten 5 Jahre unberücksichtigt bleiben müssen, den Vorteil, daß alle behandelten Patienten berücksichtigt werden können, unabhängig von der Zeitspanne, die seit der Behandlung vergangen ist. Die Einzelheiten der Methode müssen bei BERKSON und GAGE nachgelesen werden. Weitere Einzelheiten über das Verfahren der gleitenden Statistik finden sich bei PEARL und RAYMOND (1940) und bei DUBLIN und SPIEGELMAN (1949). Mit der Methode wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

Die in Tabelle 11 ersichtlichen Unterschiede in den 5-Jahresheilungen für Männer und Frauen erweisen sich bei Nachprüfung unter Benutzung der bei FRIEDRICH PRINZENG (1931) angegebenen Formel für den wahrscheinlichen Fehler als statistisch nicht significant. Dagegen haben PACK, GERBER und SCHARNAGEL (1953), NOSKO und TAPPEINER (1954), ALLAN und SPITZ (1953) statistisch signifikante Unterschiede in den 5-Jahresheilungsraten gefunden.

Diese Autoren fanden bei Frauen eine um ungefähr 12 % höhere Rate als bei Männern. Die Autoren führen das zum Teil darauf zurück, daß Frauen im allgemeinen in einem früheren Stadium der Erkrankung den Arzt aufsuchen. Diese Erfahrung kann an Hand unserer Untersuchungsergebnisse nicht bestätigt werden. Lagen zu Beginn der

Tabelle 11

Überlebensrate der malignen Melanome (in Prozent).

	Geschl.	n. 1 J.	n. 2 J.	n. 3 J.	n. 4 J.	n. 5 J.	n. 10 J.	Anz.
Op. + Bestr.	♂	67,2	55,4	49,8	47,2	42,9		99
Op. + Bestr.	♀	67,2	52,1	47,8	42,6	39,8		105
Bestr.	♂	87,4	77,1	69,5	69,5	69,5		67
Bestr.	♀	90,4	82,3	76,4	69,7	67,8		86
Op. + Bestr. mit Metast.	♂+♀	39,2	23,7	18,6	17,3	15,9		79
Op. + Bestr. ohne Metast.	♂+♀	84,3	72,4	67,8	62,5	57,6		125
Bestr. mit Metast.	♂+♀	54,5	39,4	26,0	15,6	15,6		29
Bestr. ohne Metast.	♂+♀	97,4	90,1	86,4	81,3	81,3		124
Op. + Bestr.	♂+♀	67,2	54,1	48,6	44,3	40,9	30,6	204
Bestr.	♂+♀	89,1	80,2	73,6	70,2	68,6	63,6	153

Bestrahlung keine klinisch feststellbaren Metastasen vor, so wurde bei reiner Strahlenbehandlung eine 5-Jahresheilungsrate von 81,3 % erzielt, im Gegensatz zur kombinierten Behandlung (Op. + Bestr.) mit nur 57,6 %.

Wenn man berücksichtigt, daß alle Fälle einer wie auch immer gearteten chirurgischen Behandlung (Probeexcision, Elektrokoagulation, unzureichende Operation, regelrechte Operation weit im Gesunden mit und ohne Lymphknotenexstirpation der 2. Gruppe zugeschlagen wurden, und für die Gruppe der reinen Strahlenbehandlung mit einem gewissen Prozentsatz von Fehldiagnosen rechnet, der je nach Autor und Auffassung mit 30, ja 50 % angegeben wird, so bleibt doch ein ganz beträchtlicher Unterschied der Behandlungsergebnisse. Auch die histologische Diagnose ist mit einem gewissen Prozentsatz von Fehldiagnosen belastet. Dies wird von maßgeblichen Pathologen auch zugegeben, nur existieren keine konkreten Ziffern über den Prozentsatz der Fehldiagnosen.

Die reine Strahlentherapie ist jeder primär operativen Therapie überlegen. Nur DALAND erzielt ähnlich hohe Heilungswerte (siehe Tabelle 9).

Errechnet man die 5-Jahresheilungsraten für beide Behandlungsmethoden unabhängig von den Krankheitsstadien, so zeigt die Strahlenbehandlung mit 68,6 % eine Überlegenheit gegenüber der kombinierten Behandlung von 40,9 %. Auch die Zehnjahresraten 63,6 % für reine Strahlenbehandlung und 30,6 % für kombinierte Behandlung

LEBENSERFARTEN BEI MALIGEN MELANOM IN ABHÄNGIGKEIT VON PRÄVENTIVSTADIUM UND BEHANDLUNG



Inklusiv von 48 Jahren, Kurve für die Gesamtbeobachtung
 Bestrahlung ohne Metastasen
 Operation + Bestrahlung ohne Metastasen
 Bestrahlung mit Metastasen
 Bestrahlung + Operation mit Metastasen

zeigen den gleichen auffallenden Unterschied, wobei bemerkenswert ist, daß in der operativen mit Strahlenbehandlung kombinierten Therapie auch nach der 5-Jahresmarke noch relativ mehr Todesfälle an malignen Melanom auftreten als nach reiner Strahlentherapie.

Die chirurgische Therapie, insbesondere jede unzureichende Manipulation am Primärtumor ist für die Todesfälle im 1. und 2. Jahr nach der Behandlung und auch für gewisse Fälle von später Metastasierung verantwortlich zu machen.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die hauptsächlichsten Ergebnisse noch einmal in Kurvenform dargestellt.

Dies hat folgende Vorteile:

1. Es ist möglich, den Behandlungseffekt an einem an Krebs erkrankten Kollektiv mit der Überlebensrate für eine gleichaltrige Gesamtbevölkerung zu vergleichen. Mit der natürlichen Absterbequote gewinnt man erst das rechte Maß, um die Auswirkungen einer bestimmten Therapie einwandfrei beurteilen zu können.
2. Die durchschnittliche Lebenserwartung kann auf einfache Weise abgelesen werden. Die mittlere Lebenserwartung ist die Zeit, die vergehen muß, bis 50 % der Individuen verstorben sind (BERKESSON und GAGE).

Es ist zu berücksichtigen, daß die gewonnenen Kurven nicht altersspezifisch sind. Da aber das Durchschnittsalter aller an malignem Melanom erkrankten Personen des hier vorliegenden Materials bei 48,1 Jahren liegt, kann man im Mittel die Kurven auf Personen dieses Alters bezogen denken. Infolgedessen geht auch die Kurve für die Durchschnittsbevölkerung von den Lebenserwartungen eines Kollektives von 48-jährigen aus.

Die Kurven verdeutlichen graphisch die Vorteile der Strahlentherapie, wobei insbesondere der palliative Effekt der reinen Bestrahlung bei Vorliegen von Metastasen auffällig ist. Nach dem Ende des 4. Jahres läßt sich auch mit der Strahlentherapie keine Lebensverlängerung mehr erreichen. Das Tumorgewebe dürfte gegen Röntgenstrahlen refraktär geworden sein.

Tabelle 11 nach HELLRIEGEL gibt einen Überblick über die bisher in der Strahlenbehandlung erreichten Ergebnisse.

Leider sind die meisten Angaben mit dem Fehler der zu kleinen Zahl belastet. Insgesamt läßt sich aber aussagen, daß die reine Strahlentherapie oder in einer Kombinationsbehandlung die primäre Strahlentherapie einer primär operativen Therapie überlegen ist.

Tabelle 12

Bestrahlte maligne Melanome (nach HELLRIEGEL).

			5-Jahres- Heilung	Fälle
AURIG			48,6%	37
HERGARTEN			32,2%	55
JORGSHOLM		ohne Metastasen	60,2%	15
	operiert und bestrahlt	ohne Metastasen	32,6%	28
	bestrahlt und operiert	ohne Metastasen	44,4%	16
	operiert und bestrahlt	ohne Metastasen	30%	37
		mit Metastasen	4,9%	61
MIESCHER			50—60,0%	
NITTER	operiert und bestrahlt	ohne Metastasen	32,7%	107
		mit Metastasen	16,6%	60
NOSKO und TAPPEINER	operiert und bestrahlt	ohne Metastasen	31,6%	37
		mit Metastasen	28%	25
VONESEN	bestrahlt	ohne Metastasen	23,5%	17
	operiert und bestrahlt	ohne Metastasen	21,4%	9
WERNSDORFER			34%	40
HELLRIEGEL			54,5%	88
Eigene	nur bestrahlt		68,6%	153

Zusammenfassung

Einleitend wird an Hand der Literatur die Biologie der Melanocyten dargestellt.

Die Ergebnisse embryologischer Untersuchungen beweisen, daß die Melanocyten aus der Neuralleiste stammen. Die Wanderung der Melanocyten in der Haut während der Fetalentwicklung wird beschrieben. Es wird darauf hingewiesen, daß die strukturelle und funktionelle Einheit der Epidermis als eine Symbiose zweier biologisch unabhängiger Komponenten aufzufassen ist:

der Malpighischen Zellen und der Melanocyten.

Es folgt eine Darstellung der Pigmentbildungsfunktionen der Melanocyten.

Anschließend wird die Frage der Häufigkeit von malignen Melanomen an Hand der in der Weltliteratur vorliegenden Mitteilungen erörtert. Die Erkrankungsrate liegt bei 1,2 pro 100 000 Einwohner im Jahr. Ein grundlegender Einfluß von Rassefaktoren wird in der neueren Literatur im Gegensatz zu älteren Mitteilungen verneint. Konstitutionellen Faktoren und Umweltbedingungen wird eine größere Bedeutung beigemessen. Die praktische Bedeutung der Melanomprophylaxe wird erörtert.

In dem klinischen Teil der Darstellung wird zunächst die Frage der Naevogenese des malignen Melanoms untersucht. Die Literaturangaben sind außerordentlich unterschiedlich und schwanken zwischen 20 und 100 % aller malignen Melanome. An Hand der von ALLAN und SPITZ geschaffenen Einteilung der Naevi werden deren makroskopische und mikroskopische Bilder beschrieben. Die Stellung der Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh in der Aetiologie des malignen Melanoms wird erörtert. Bei der Differentialdiagnose des malignen Melanoms in Erwägung zu ziehende Hauttumoren und ihre wichtigsten makroskopischen Charakteristika werden gesondert besprochen. Die in der Literatur veröffentlichten klinischen Diagnoseverfahren werden referiert.

Der P^{32} -Test wurde experimentell auf seine klinische Brauchbarkeit überprüft. Getestet wurden bei 4 Patienten mit lymphogener und hämatogener Metastasierung insgesamt 23 Hautmetastasen.

Die Speicherkoeffizienten schwanken, von 2 Ausnahmen abgesehen, die wesentlich höher lagen, 2–3 Stunden nach der Injektion um einen Wert von 1,4. Eine starke Strahlenreaktion verursachte eine höhere Speicherung. Die in der Literatur angegebene Signifikanzgrenze mit einem Speicherkoeffizienten von 1,3 wurde in 6 Fällen nicht erreicht. Dies ist mit der tiefen subcutanen Lokalisation der Metastasen und der geringen Gewebsreichweite des P^{32} von 8 mm zu erklären. Nach 3 Tagen war die Basisaktivität um 50 % gesunken. Die Speicherkoeffizienten blieben mit einem Durchschnitt von 1,46 annähernd unverändert. Zusätzlich wurden bei insgesamt 11 Patienten folgende Hautveränderungen getestet. Es ergaben sich für

8 Pigmentnaevi Speicherkoeffizienten von 0,9–1,26, für 2 senile Angiome solche von 1,02 und 1,07, für 2 Verucae seborrhoicae solche von 1,04 und 1,22, für ein Keratoma senile 1,25, für Epeliden 0,83, für 2 Hautcarcinome 0,88 und 1,35, für eine Melanosis circumscripta praecancerosa mit beginnender maligner Umwandlung 1,91 für ein ein malignes Melanom 1,73.

Diese Ergebnisse werden mit den in der Literatur vorliegenden Werten verglichen. Es ergibt sich, daß der P^{32} -Test zwar nicht ganz frei von Fehlern ist, daß er aber im Zusammenhang mit den klinischen Befunden ein wichtiges diagnostisches Verfahren zur Objektivierung eines Verdachtes auf malignes Melanom darstellt.

360 Fälle von malignem Melanom aus dem Patientengut des Universitätsröntgeninstitutes Frankfurt werden statistisch ausgewertet. Es erkrankten in einem Zeitraum von 1930–1959 170 Männer (46,4 %) und 190 Frauen (53,6 %). Es werden die Beziehungen zwischen Alter und Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung bei Männern und Frauen getrennt untersucht. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 48,1 Jahren. Während bei Männern der Gipfel der Erkrankung zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegt, fällt auf, daß bei Frauen im gleichen Zeitraum die Erkrankungsrate gegenüber dem vorhergehenden Jahresbericht um 9,8 % abfällt, um im folgenden Dezenium um 6,9 % anzusteigen. Die Tumorlokalisation der eigenen Fälle wird mit 2718 Fällen der Weltliteratur verglichen. An Hand von 1300 Fällen der Weltliteratur wird die Metastasierung des malignen Melanoms geschildert. Über sehr seltene Spontanremissionen und besonders protrahiert verlaufende Fälle wird berichtet. Die 5-Jahresheilungsraten der operativen Therapie werden tabellarisch verglichen. Sie schwanken für Tumoren ohne Metastasen zwischen 40,5 % und 17 %. Zusammenhänge zwischen der Größe des Primärtumores und den 5-Jahresheilungsraten werden erörtert. Die in der Literatur vorliegenden Ergebnisse der Chemotherapie werden gewürdigt.

Es wird über die Ergebnisse der Strahlentherapie, die im Universitätsröntgeninstitut Frankfurt erzielt wurden, berichtet. Die angewandte Methode besteht

1. in einer direkten Bestrahlung des Tumores,
2. in einer Tangentialbestrahlung,
3. die Bestrahlung der regionären Lymphknotenstationen.

In der ersten Bestrahlungsserie werden 7000–8000 r direkt in den Tumor eingestrahlt. Ist eine 2. Bestrahlungsserie notwendig, so werden nochmals 4000–5000 r eingestrahlt. Es wurden 5-Jahresheilungen bei Operation und Bestrahlung (204 Fälle) von 40,9 %, bei reiner Bestrahlung von 68,6 % (153 Fälle) erzielt.

Signifikante Unterschiede in den 5-Jahresheilungsraten für Männer und Frauen werden nicht gefunden. Lagen zu Beginn der Bestrahlung keine klinisch feststellbaren Metastasen vor, so wurde bei reiner Strahlenbehandlung eine 5-Jahresheilungsrate von 81,3 % erzielt, im Gegensatz zur kombinierten Behandlung (Op. + Bestr.) mit nur 57,6 %.

Es zeigt sich eine Überlegenheit der reinen Strahlenbehandlung über kombinierte Behandlung. Auch bei Vorliegen von Metastasen entfaltet die Strahlentherapie noch einen palliativen Effekt. Nach dem Ende des 4. Jahres läßt sich aber mit der Strahlentherapie keine Lebensverlängerung mehr erreichen.

Die in der Weltliteratur veröffentlichten Raten für 5-Jahresheilungen bei reiner Strahlentherapie liegen im Durchschnitt höher als die Raten, die bei operativer Therapie erzielt werden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß der P^{32} -Test eine gute Ergänzung der Strahlentherapie darstellt, da Probeexcisionen als obsolet gelten müssen.

LITERATUR:

1. ACKERMAN, L. V. Amer. J. Clin. Path. **18**, 602, 1948
2. ALLAN, A. C. Cancer, **2**, 28, 1949
3. ALLAN, A. C. und SPITZ, S. Cancer, **6**, 1, 1953
4. ALLAN und SPITZ zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
5. ARNOW, L. E. J. Biol. Chem. **120**, 151, 1937
6. AURIG, G. Zbl. Chir. **80**, 112, 1955
7. BARRY, A. Ref. Dermat. (Basel), **110**, 67, 1955
8. BAUER, F.K. u. STEFFEN, C.G. J. Am. M. Ass. **158**, 563, 1955
9. BERGSON, J. u. GAGE, R.P. Proc. Mayo Clin. **25**, 270, 1950
10. BLOCH, B. Ztschr. f. physiol. Chem. **98**, 226, 1916
11. BLOCH, B. in Jadassohn „Handb. d. Haut- u. Geschlechtskr., 1/1 434, Berlin, J. Springer, 1927
12. BOHNSTEDT, R. M. Strahlenther. **107**, 354, 1958
13. BOWERS, R. F. Surgery, St. Louis, **26**, 523, 1949
14. BRANDT, G. Ann. chir. et gynaec. fenn. **45**, 5, 1956
15. BRAUER, E. W., KOPF, A. W. WITTEN, V. H., BERMAN, M. B. u. CAVE, V. G. J. Am. M. A. **172**, 1753, 1960
16. BRAUNSTEINER, H., MILCZUCH, F. u. PAKESCH Klin. Wschr. **36**, 262, 1958
17. BUENGELER, W. Münch. med. Wschr. **209**, 1957
18. CHAOUL, H. u. WACHSMANN, F. Die Nahebestrahlung, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1953, 114
19. CHAVIN, W. in „Pigment Cell Biology“ (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1959, 63
20. CHETVERIKOVA, V. I. Prob. of Oncology **5**, 462, 1959
21. CLARK, R. L. Jr. u. MACDONALD, E. J. in “Pigment Cell Growth“ (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1953, 139
22. CLARK, W. H. Jr. u. HIBBS, R. G. J. Biophys. Cytol. **4**, 679, 1958
23. COE, H. E. Northwest. Med. **24**, 181, 1925
24. CONWAY, H. u. JEROME, A. P. Plast. a. Reconstr. Surg. **14**, 200, 1954
25. CAWLEY, E. P., RATHBUN, D. u. WHEELER, C. E. Arch. of Dermat. **70**, 748, 1954
26. CRAMER, H. u. PABST, H. W. Zschr. Krebsforsch. **58**, 453, 1952
27. DALAND, E. M. N. England J. M. **260**, 453, 1959
28. DANNEEL, R., WEISSENFELS, N. Zbl. Biol. **72**, 630, 1953

29. DANNEEL, R. u. G. CLEFFMANN Zbl. Biol. **73**, 414, 1954
30. DARGEON, H. W., EVERSOLE, J. W. u. DEL DUCA, V.
Cancer **3**, 299, 1950
31. DAUDEN, VALLS Y OTTE Acta derm.-sifilogr. **43**, 358, 1952
32. DEMIEVILLE
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f.
Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
33. DENKEWALTER, F. R. u. KLASSEN, K. P. Surgery **42**, 774, 1957
34. DONN, A., MC TIGUE, J. W. A. M. A. Arch. of Ophthal. **57**,
668, 1957
35. DORRIS, F. Proc. Soc. Expl. Biol. Med. **34**,
448, 1936
36. DORRIS, F. J. Exptl. Zool. **80**, 315, 1939
37. DUBLIN, L. I., COTKA, A. J. u. SPIEGLEMAN, M., LENGTH of
Life, a study of the life table.* Rev.
ed., New York. Ronald Press Co.,
1949, 379
38. DUBOIS-FERRIERE, H. Rev. med. Suisse rom. **62**, 820, 1942
39. DUBOIS-FERRIERE, H. Helvet. med. Acta **319**, 1946
40. DU SHANE, G. P. Science **80**, 620, 1934
41. DU SHANE, G. P. J. Exptl. Zool. **82**, 193, 1935
42. EKBLAD, G. H. Arch. of Dermat. **70**, 399, 1954
43. ELMES, G. J. u. BALDWIN, R. B. T. Ann. Trop. Med. Parasi-
tol. **41**, 321, 1947
44. ENCKE, W. Zschr. Vererb. **89**, 697, 1958
45. FEYRTER
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f.
Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
46. FITZPATRICK, TH., LERNER, A. B. u. GRUPPER, CH. Bull. Soc.
franc. Dermat. **65**, 437, 1953
47. FOCKS, M., GERENDE, J. u. ZIMMERMAN, L. E. Trans. Amer.
Acad. Ophthal. a. Otolaryngol. **59**,
740, 1955
48. FRIEBOES u. HOFFMANN
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f.
Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
49. FRIEBOES
zit. nach Herzberg, J. J., Arch. f.
Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142,
1956
50. FUNAN HU in "Pigment Cell Biology" (Herg.
M. Gordon), Academic Press, New
York, 1959, 147
51. GAGE, M. u. DAWSON, W. Ann. Surg. **133**, 772, 1951
52. GANS, G. K. u. STEIGLEDER Histologie der Hautkrankheiten,
2. Band, Springer-Verlag, Berlin,
1957
53. GARTMANN, H. Acta biol. med. germ. **1**, 520, 1958

54. GAUSS, F. G. Vierstellige logarithmische und trigonometrische Tafeln. Stuttgart, 1957, 100
55. GORDON, M. Cancer Research **1**, 656, 1941
56. GOTTRON, H. u. GERTLER, H. W. Arch. f. Dermat. **181**, 91, 1940
57. GREIFELT, A. Ärztl. Wschr. 676, 1952
58. GREITHER, A. u. TRITSCH, H. Die Geschwülste der Haut. Stuttgart, 1957
59. GRUPPER, CH. Bull. Soc. franc. Dermat. **61**, 145, 1954
60. GUMPORT, S. L., WRIGHT, J. C. u. COLOMB, F. M. Ann. Surg. **147**, 232, 1958
61. HAJEK, E. F. J. Lar. Otol., Lond. **71**, 756, 1957
62. HALL, T. C., MC CRACKEN, B. H. u. THORN, G. W. J. Clin. Endocrinol. a. Metabol. **13**, 243, 1953
63. HALLMANN, L. Klin. Chemie u. Mikroskopie, Stuttgart, Georg-Thieme-Verlag, 1958, 250
64. HELLRIEGEL, W. Strahlenther. **86**, 548, 1952
65. HELLRIEGEL, W. Arch. f. Dermat. u. Syph. **200**, 239, 1955
66. HELLRIEGEL, W. Strahlenther. **111**, 510, 1960
67. HERBUT, P. H., KRAEMER, W. Cancer Res. **16**, 1048, 1956
68. HERGARTEN, H. u. HERGARTEN, L. Fortschr. Röntgenstr. **75**, 559, 1951
69. HEROLD, H. J. Kongreßber. 1. Tag med. wiss. Ges. Röntgenol. DDR, vom 24.—26. 3. 1955, Leipzig, 255, 1957
70. HERZBERG, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
71. HEWER, T. F. J. Pathol. Bacteriol. **41**, 473, 1935
72. HOFFMANN zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
73. HOLLAND, E. J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. **56**, 529, 1949
74. HOLLAND, J. F. u. REGELSON, W. Ann. N. Y. Acad. Sc. **68**, 1122, 1958
75. JOHNSON, R. E. Ann. Surg. **146**, 931, 1957
76. JORGSHOHL, B. u. ENGDAHL, I. Acta. radiol. **44**, 36, 1955
77. KELLY, K. H., BIERMAN, H. R. u. SHIMKIN, M. B. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **79**, 589, 1952

78. KENNEY, J.M., MARINELLI, L. D. u. WODDARD, H. Q.
Radiology, **37**, 683, 1941
79. KLIEGEL
Zbl. Hautkrkh. **67**, 478, 1941
80. KNOLL, V.
Dtsch. med. Wschr. 1951, 1103
81. KOTZAREFF, A.
Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **14**, 388, 1925
82. KREIBICH
zit. nach Herzberg, J.J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
83. KROMAYER
zit. nach Herzberg, J.J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
84. KROPP, P. J.
J. Invest. Dermat. **29**, 217, 1957
85. LANCASTER, H.O. u. NELSON, J. Med. J. of Austr., Sydney, **452**, 1957
86. LANE, N., LATTES, R. u. MALM, J. Cancer, Phila. **11**, 1025, 1958
87. LAZAROW u. IKONOPISOW, R. Neoplasma **4**, 377, 1960
88. LEHMAN, H.E. u. YOUNG, L.M. in "Pigment Cell Biology" (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1959, 1
89. LEINBROCK, A.
Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Antweiler. Berlin, 1957
90. LERNER, A.B. u. FITZPATRICK, T.B. Physiol. Rev., **30**, 91, 1950
91. LOHEL, H., u. FOELSCH, W. Hautarzt. **9**, 369, 1958
92. LEONHARDI
Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **200** 255, 1953
93. LEVER, W. F.
Histopathology of the Skin, 2. Aufl., Philadelphia, Montreal 1954
Histopathologie der Haut, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 1958, 451
94. LOPASHOV, G. V.
Compt. rend. acad. sci. USSR **44**, 169, 1944
95. LORINCZ, A. L.
in "Physiology and Biochemistry of the Skin" (Herg. S. Rothman), The University of Chicago Press, 1954, 515
96. LORINCZ, A.L. u. ROTHMAN, S. Med. Clin. N. America **43**, 715, 1959
97. LUBINUS, H. H.
Arch. klin. Chir. **285**, 646, 1957
98. LUND, R.H. u. IHNEN, M. Surgery (St. Louis) **38**, 652, 1955
99. MC DONALD, E. J.
in "Pigment Cell Biology" (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1959, 171
100. MALETTE, C.L. u. DAWSON, C.R. Arch. Biochem. **23**, 29, 1949
101. MARINELLI, L.D. u. GOLDSCHMIDT, B. Radiologie **39**, 454, 1942

102. MARVUS, R. u. ROTBLATT, J. Symposium. Brit. J. Radiol. **23**, 541, 1950
103. MAGNIN, P. H. u. ROTHMAN, S. Dermatologica (Basel) **513**, 1957
104. MASSON, P. zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
105. MC CUNE, W. S. Ann. Surg. **130**, 318, 1949
106. MC DONALD, E. J. zit. nach Allan u. Spitz, Cancer **6**, 1, 1953
107. MC GOVERN, V. J. u. MACKIE, B. S. Austr. N. Zealand J. Surg. **28**, 257, 1959
108. MEIROWSKI u. LEVEN, L. Arch. f. Dermat. u. Syph. **134**, 1, 1921
109. MELA, M. V. Duodecim (Helsinki), **68**, 1080, 1952
110. MELCZER, N. u. KISS, J. Dermatologica, Basel **117**, 242, 1958
111. MEYER, H. W. u. GUMPORT, S. L. Ann. Surg. **138**, 643, 1953
112. MIESCHER, G. Oncologica (Basel) **7**, 92, 1955
113. MIESCHER zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
114. MIESCHER, G. u. HUNZIKER, A. Schweiz. med. Wsch. **88**, 203, 1958
115. NEWTH, D. R. J. Exptl. Biol. **28**, 247, 1951
116. NITTER, L. Acta radiol. **46**, 547, 1956
117. NIU, M. C. in "Pigment Cell Biology" (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1959, 37
118. NOSKO, L. u. TAPPEINER, S. Strahlenther. **95**, 389, 1954
119. OLSON, H. H. Northwest Med. **56**, 1183, 1957
120. PACK, G. T. The Biology of Melanomes, N. Y., Academy of Sciences (1948), New York
121. PACK, G. T., GERBER, D. M. u. SCHARNAGEL, I. M. Ann. Surg. **136**, 905, 1952
122. PACK, G. T. u. SCHARNAGEL, I. M. Cancer **4**, 324, 1951
123. PEARL u. RAYMOND Introduction to medical biometry and statistics. Ed. 3. Phila. W. B. Saunders Comp. 1940, 537
124. PELNER, L. Amer. Geriatr. Soc. **8**, 378, 1960
125. PERUSSIA, F. Fortschr. Geb. Röntgenstr. (Sonderheft) **75**, 137, 1951
126. PINKUS, H., STARICCO, R. J., KROPP, P. J. u. FAN, F. in "Pigment Cell Biology" (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1959, 127

127. PRINZENG, F. Handbuch der medizinischen Statistik. Fischer-Verlag, Jena 1931, S. 7
128. RAPER, H. S. Biochem. J. **21**, 89, 1927
129. RAPER, H. S. Physiol. Rev. **8**, 245, 1928
130. RAWLES, M. E. Proc. Natl. Acad. Sci. US. **26**, 673, 1940
131. RAWLES, M. E. Physiol. Zool. **20**, 248, 1947
132. RAWLES, M. E. in "Pigment Cell Biology" (Herg. M. Gordon), Academic Press, New York, 1953, 1
133. RECKLINGHAUSEN, V. zit. nach Herzberg, J.J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
134. REITMANN, P. H. Amer. J. Roentgenol. **67**, 286, 1952
135. REMOLD, F. Strahlenther. **87**, 65, 1952
136. RIBBERT. zit. nach Herzberg, J.J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
137. RILEY, V. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. **98**, 57, 1958
138. ROSIN, S. Rev. suisse Zool. **47**, 1940
139. ROSS, C., KORY, TUCKER, R. G. Amer. J. Roentgenol. **72**, 119, 1954
140. RUBINSTEIN, M. A. Acta haemat. **2**, 234, 1949
141. RYAN, R.E., KREMENTZ, E. T. u. CHREECH, O. J. Plast. and Reconstr. Surg., Baltimore, **24**, 349, 1959
142. SAMPEY, J. R. Amer. J. of Pharmacy, Phila. **131**, 353, 1959
143. SCHIRREN. zit. nach Herzberg, J.J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
144. SCHREUS, H. T. Dtsch. Med. J. **9**, 319, 1958
145. SCHUERMANN, H. Ärztl. Wschr. 1955, 49
146. SCHUMACHER, W., SCHWARZ, E. u. WEISE, H. J. Z. Hautkrht. **24**, 217, 1958
147. SCHUMACHER, W., SCHWARZ, E. u. WEISE, H. J. Strahlenther. **113**, 443, 1960
148. SELBY, H. M., SHERMAN, R. S. u. PACK, G. T. Radiology **67**, 224, 1956
149. SELVERSTONE, B., SOLOMON, A. K. u. SWEET, W. H. J. Am. Med. Ass. **140**, 277, 1949
150. SEQUEIRA, J. H. u. VINT, F. W. Brit. J. Dermatol. **46**, 361, 1934
151. SHANIN, A. P. Probl. of Oncology **3**, 319, 1957
152. SHIMKIN, M. B., BOLDREY, E. B., KELLEY, K. H., BIERMAN, H. R., ORTEGA, P. u. NAFFZIGER, H. C. J. Clin. Endocrin. **12**, 439, 1952

153. SNODGRASS, M. B., LENIHAN, J. M. u. PRIMOSE, D. A.
Brit. J. Ophthal. **38**, 553, 1954
154. SOLDAN
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
155. SPITZ, S.
Am. J. Path. **24**, 591, 1948
156. STARCK, D.
Embryologie, ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955, 364
157. STARICCO, R. J.
J. Invest. Dermat. **29**, 185, 1957
158. STEHLIN, J. S. Jr., CLARK, R. L. u. WHITE, E. C.
Amer. Surg. **25**, 595, 1959
159. STOECKENIUS
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
160. SUMNER, W. C.
Cancer (N. Y.) **6**, 1040, 1953
161. SZABO, G.
Brit. M. J. **1**, 1016, 1954
162. SZABO, G.
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
York, 1959, 99
163. TAPPEINER, S.
Arch. f. Dermat. **200**, 251, 1955
164. TREUHERZ, W.
Dermat. Wschr. **71**, 963, 1920
165. TRUAX, K. F. u. PAGE, C. H.
Ann. Surg. **137**, 255, 1953
166. TULLIS, J. L.
J. Am. M. Ass. **166**, 37, 1958
167. TWITTY, V. C.
J. Exper. Zool. **95**, 1944
168. TWITTY, V. C. u. NIU, M. C.
J. Exper. Zool. **108**, 1948
169. UNNA, P. G.
Die Histopathologie der Hautkrankheiten, Berlin, A. Hirschfeld, 1894, 1147
170. UNNA
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
171. VOGLER, W. R., PERDUE, G. D. u. WILKINS, S. A. Jr.
Surg. Gyn. Obst. **106**, 586, 1958
172. VONESSEN, A.
Fortschr. Röntgenstr. **86**, 113, 1957
173. VOSS
zit. nach Herzberg, J. J. Arch. f. Klin. u. Exp. Dermat. **203**, 142, 1956
174. WEBER, PARKES, F., SCHWARZ, E. u. HELLENSCHMIED, R.
Brit. Med. J. **3611**, 537, 1930
175. WELLMER, K.
Derm. Wschr. **137**, 128, 1958
176. WERNSDOERFER, R.
Zschr. Haut u. Geschlkr. **23**, 174, 1957
177. WESTBURY, G., HUMBLE, J. G., NEWTON, K. A., SKINNER, M. B. G. u. PEGG, D. E.
Lancet. **1**, 968, 1959

178. WIGBY, P.E. u. METZ, M. H. Roentgenol **41**, 415, 1939
179. WHITE, L. P. N. England J. M. **260**, 789, 1959
180. WILKINS, S. A. Jr. Am. Surgeon **24**, 148, 1958
181. WEIGHT, R. B., CLARK, D. H. u. MILNE, J. A.
Brit. J. Surg. **40**, 360, 1953
182. YEATES, D. Med. J. Austral. **1**, 215, 1951
183. YOSHIO YOSHIDA Indian J. Dermat. **21**, 59, 1955
184. ZIMMERMANN, A. A. u. BECKER, Jr. S. W.
in "Pigment Cell Biology" (Herg.
M. Gordon), Academic Press, New
York, 1959, 159
185. ZIMMERMANN, A. A. u. CORNBLEET, TH. J. Invest. Dermat.
11, 385, 19948.

Lebenslauf

Als Sohn des Angestellten Herbert Steinecker und seiner Ehefrau Margarete, geb. Pietsch, wurde ich am 18. 10. 1935 in Klein-Johnsdorf, Kreis Strehlen (Schlesien) geboren.

Von 1942 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Prauß, Kreis Strehlen. Mein Vater ist seit 1943 kriegsvermißt.

1946 mußten wir Schlesien verlassen. Von 1946 bis 1950 besuchte ich daher die Volksschule in Fischelbach, Kreis Wittgenstein, Westfalen. 1950 wechselte ich zum Aufbaugymnasium in Laasphe über, dessen Besuch ich 1956 mit dem Abitur abschloß.

Das Medizinstudium begann ich 1956 an der Philipps-Universität in Marburg. 1958 legte ich das Physikum ab. Seit dem Sommer-Semester 1959 setzte ich das Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt fort. Nach der Anfertigung der vorliegenden Dissertation — Zur Diagnose und Therapie des malignen Melanoms unter besonderer Berücksichtigung des P^{32} -Testes bei pigmentierten Hautgeschwülsten — in den Jahren 1960/61 bestand ich am 1. März 1962 die ärztliche Prüfung. Am 16. März 1962 promovierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität über das vorstehende Thema.

